

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-113683- -00009-0000

Fecha: 2011-04-04 17:59:07 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 10

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente N° 06-113.683

Solicitud de Patente de Invención Titulada: "COMBINACIÓN DE GLICOPIRROLATO Y (R)-5-[2-(5,6-DIETIL-INDAN-2-ILAMINO)-1-HIDROXI-ETIL]-8-HIDROXI-1H-QUINOLIN-2-ONA MALEATO (INDACATEROL MALEATO)"

Solicitante: NOVARTIS AG

Nuestra Ref.: P2006/000216

RESPUESTA AL OFICIO No. 00460, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 05

DE FECHA 7 DE ENERO DE 2011

(SEGUNDO EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio Modificado presentado mediante mi memorial de fecha 04 de octubre de 2010, en respuesta al primer examen de fondo expedido por ese Despacho.

Así entonces, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado se ha reemplazado el término "glicopirrolato" por el nombre IUPAC bromuro de 3-[(ciclopentil-hidroxifenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidino, adicionalmente, en la Reivindicación 5 se ha modificado el término "(A) y/o (B)" por "(A) y (B) o (A) y (B) juntos".

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

2. a- El Examinador sugiere restringir en las reivindicaciones el término glicopirrolato, al compuesto específico con el cual se obtiene el efecto técnico superior.

Adicionalmente, el Examinador entiende la expresión “y/o” de la Reivindicación 5 como si la composición farmacéutica pudiera encontrarse en forma separada.

b- Considero superadas las anteriores objeciones, ya que en las Reivindicaciones 1-4 se ha reemplazado el término “glicopirrolato” por el nombre IUPAC bromuro de 3-[(ciclopentil-hidroxifenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidino. Adicionalmente, con el fin de facilitar la comprensión del término “y/o” en la Reivindicación 5, éste se ha reemplazado por el término “(A) y (B) o (A) y (B) juntos”.

3. a- i) El Examinador considera que la patente WO00/75114 (D1) y el documento “Effects of combined treatment with glycopyrrolate and albuterol in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease” (D2), afectan el nivel inventivo de la presente invención.

El Examinador argumenta que D2 revela la eficacia de la combinación de glicopirrolato y albuterol en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1), administrada al paciente en una mezcla líquida en forma de aerosol. El Examinador señala que la única diferencia entre la presente invención y la materia divulgada en D2 es que la combinación se realiza entre glicopirrolato e indacaterol maleato, y no albuterol; adicionalmente, que la presente combinación se encuentra en un polvo seco para inhalación. Sin embargo, el Examinador encuentra que dicha diferencia no evidencia un efecto técnico inesperado en cuanto a la duración del efecto, donde se minimicen o se eviten dosis de repetición diarias.

De otra parte, el Examinador señala que D1 enseña cómo obtener composiciones de larga duración útiles en el tratamiento de EPOC (Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica) que minimicen o eviten dosis diarias, mediante composiciones en polvo seco para inhalación de compuestos de Fórmula I. El Examinador argumenta que al realizar los cambios estructurales necesarios en los compuestos de Fórmula I de D1 se obtiene el compuesto indacaterol, utilizado

en la presente invención; adicionalmente, en D1 se sugiere que dichos compuestos de Fórmula I pueden encontrarse en la forma de sal maleato y pueden combinarse con agentes anticolinérgicos en el tratamiento de asma.

El Examinador concluye que la persona medianamente versada en la materia con la tarea de producir composiciones de larga duración útiles en el tratamiento de EPOC, utilizaría los compuestos de Fórmula I en combinación con un agente colinérgico, tal y como se enseñan en D1, en las composiciones farmacéuticas combinadas que contienen glicopirrolato que se enseñan en D2, y así habría obtenido las composiciones de la presente invención.

ii) En respuesta a mis argumentos expuestos en mi memorial de fecha 04 de octubre de 2010, el Examinador señala lo siguiente:

- Se reconoce la novedad de la presente invención respecto al arte previo divulgado en el documento D1;
- Los resultados que evidencian la eficacia de la combinación de indacaterol maleato y glicopirrolato (bromuro de 3-[(ciclopentil-hidroxifenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidino) son esperados a la luz de lo divulgado en D1 y D2;
- La eficacia de la combinación de un agente anticolinérgico, como el glicopirrolato, y un agonista adrenérgico beta2 en el FEV1, ya se encontraba divulgada y enseñada en el arte previo, por lo tanto, sería obvio para una persona medianamente versada en la materia que si el compuesto agonista beta2 adrenérgico es de larga duración, el efecto de las composiciones combinadas también será de larga duración. El Examinador concluye que la característica de larga duración es del compuesto, y no de la combinación, lo cual es una evidencia de la falta de nivel inventivo;
- La combinación de la presente invención se basa en el uso de compuestos de larga duración y no en los elementos técnicos de la composición, por lo tanto, el principio detrás de la invención, que es la combinación de un agente y un agonista adrenérgico beta2, ya se encontraba plenamente identificado y reconocido en el arte previo, haciendo obvia la combinación de la presente invención.

b- i) En primera medida, me permito insistir en que la presente invención se enfoca en el problema de proveer una composición farmacéutica adecuada para el tratamiento de enfermedades respiratorias, que satisface las necesidades de los pacientes proporcionando un inicio rápido del efecto y además un efecto de larga duración, que evita o minimiza el número de

dosis diarias requeridas, preferiblemente proporcionando una única dosis diaria. Como lo mencioné en mi respuesta al primer examen de fondo, el rápido inicio del efecto es importante para que los pacientes perciban que el medicamento está actuando rápidamente y que les permite respirar libremente. La larga duración es importante para que los pacientes maximicen la broncodilatación durante el día, de tal forma que puedan mantenerse activos, o en casos más serios, puedan minimizar los periodos de ausencia de respiración, y adicionalmente, los ayude a dormir durante la noche.

Teniendo en cuenta las limitaciones introducidas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, la presente invención proporciona las anteriores ventajas mediante una formulación farmacéutica específica que comprende la combinación de: A) bromuro de 3-[(ciclopentil-hidroxifenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidino y B) (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona maleato (indacaterol maleato).

ii) En cuanto al arte previo citado, me permito insistir en que D1 divulga una clase de compuestos activos como agonistas de adrenoreceptores beta2 (página 14, párrafo 3 a página 15, párrafo 1), que pueden ser usados en el tratamiento de enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías aéreas. El compuesto (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona maleato (indacaterol maleato), es apenas uno de los tantos compuestos que abarca la Fórmula I de D1, de hecho, éste es específicamente el Ejemplo 21. De otra parte, D1 enseña que los compuestos de Fórmula I se pueden administrar como agente co-terapéuticos junto con fármacos antiinflamatorios o broncodilatadores, por ejemplo, agonistas de los receptores de dopamina, corticoesteroides y antimuscarínicos, sin embargo, no existe enseñanza o sugerencia alguna en D1 sobre cómo combinar dichos fármacos. Es más, en el mejor de los casos, D1 simplemente sugiere la posibilidad de miles o incluso millones de combinaciones viables de los agentes terapéuticos, sin entrar en ningún detalle. Menos aún se divulga en D1 el uso específico de bromuro de 3-[(ciclopentil-hidroxifenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidino como una opción para un tratamiento combinado, y ciertamente se encuentra más lejos de enseñar o divulgar la combinación específica de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona maleato con bromuro de 3-[(ciclopentil-hidroxifenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidino con el fin de tratar enfermedades respiratorias.

De otra parte, es importante señalar que D2 divulga el tratamiento de pacientes que tienen exacerbaciones agudas de EPOC, su condición base, mediante albuterol y glicopirrolato nebulizado. Como lo mencioné en mi respuesta al primer examen de fondo, el albuterol es un

agonista beta2 que se ha utilizado por años en el tratamiento de asma, y es conocido como un agonista beta de acción corta (SABA, por sus siglas en inglés) que debe ser administrado tres o cuatro veces diariamente para aliviar los síntomas, por lo que se usa como un medicamento de rescate en el asma proporcionar una rápida broncodilatación.

Adicionalmente, analizando los resultados reportados en D2 en detalle, se encuentra lo siguiente

- un tamaño pequeño de muestra y una gran desviación estándar (página 473, columna 1, líneas 24-27);
- los pacientes en el grupo de estudio tuvieron mayores niveles de teofilina, un antagonista de los receptores muscarínicos usado para tratar enfermedades respiratorias, que los pacientes del grupo control (página 473, columna 1, líneas 31-33);
- los pacientes tratados no tenían menos posibilidades de ser hospitalizados (página 473, columna 2, líneas 1-3);
- 27% del grupo tratado con glicopirrolato experimentó efectos adversos, frente a un 15% del grupo de pacientes tratados con albuterol únicamente (página 472, columna 2, líneas 13-19);
- otros pacientes reportaron un fallo terapéutico en la terapia con glicopirrolato en el tratamiento de EPOC (página 473, columna 1, líneas 13-17);
- el estudio concluye que la adición de glicopirrolato en aerosol al tratamiento de albuterol cada hora produce una mejoría porcentual en el FEV1 frente al tratamiento con albuterol únicamente;
- el estudio sugiere que un cambio en las dosis podría generar diferentes resultados (página 473, columna 1, líneas 38-43).

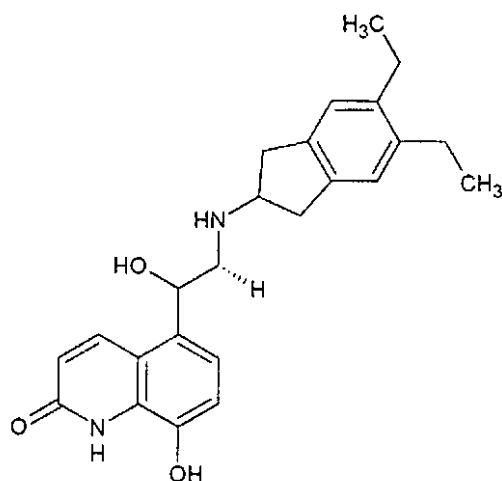
Teniendo en cuenta las anteriores enseñanzas, y que claramente el estudio reportado en D2 versa sobre una combinación de tratamientos, más no sobre una combinación de agentes activos en una misma composición, es claro que la persona medianamente versada en la materia no habría encontrado en dicho documento motivación o enseñanzas que lo condujeran a reemplazar uno de los componentes, albuterol o glicopirrolato, o los dos; así como tampoco encontraría guía alguna sobre cómo debe realizar dicho reemplazo(s), y menos aún enseñanzas o sugerencias para producir una combinación específica de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona maleato con bromuro de 3-[(ciclopentil-hidroxifenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidino.

6

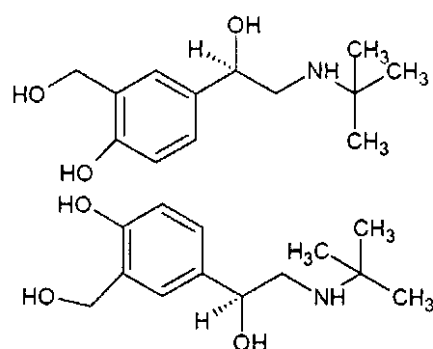
OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Entonces, vale la pena preguntarse ¿por qué una persona medianamente versada en la materia con el fin de producir un medicamento que combine un agonista beta 2 y un anticolinérgico habría escogido específicamente el indacaterol maleato?, cuando por ejemplo, las diferencias estructurales entre el albuterol y el indacaterol se encuentran más allá que una fracción etanolamina, como se enseña a continuación:



Indacaterol



Albuterol (mezcla racémica)

Adicionalmente, existen una gran cantidad de agentes activos como agonistas beta2 de larga duración, que eran conocidos antes de la fecha de prioridad, dentro de los que se incluyen bambuterol, BI-1744-CL, carmoterol, clenbuterol, formoterol, GSK-159802, GSK-597901, GSK-642444, GSK-678007, milviterol, PF-610355, salmetamo y salmeterol, así como una inmensa cantidad de compuestos divulgados en las patentes WO 93/18007, WO 99/64035, WO 01/42193, WO 01/83462, WO 02/66422, WO 02/70490, WO 02/76933, WO 03/24439, WO 03/422160, WO 03/42164, WO 03/72539, WÓ 03/91204, WO 03/99764, WO 04/16578, WO 04/16601, WO 04/22547, WO 04/032921, WO 04/33412, WO 04/37768, WO 04/37773, WO 04/37807, WO 04/39762 y WO 04/39766.

Es claro que no existe enseñanza alguna en D1 y/o D2 que hubiese motivado a la persona medianamente versada en la materia a utilizar específicamente (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona maleato con bromuro de 3-[(ciclopentil-hidroxifenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidino, con una expectativa razonable de éxito, más aún cuando el Examinador desconoce que el compuesto bromuro de 3-[(ciclopentil-hidroxifenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidino, a pesar de ser descubierto en los años 60's no ha sido usado para el tratamiento de enfermedades respiratorias. De hecho, la naturaleza altamente higroscópica del fármaco, especialmente en su forma no cristalina o amorfa, lo hace poco atractivo como un ingrediente activo, especialmente cuando en formulaciones en polvo seco,

como en el presente caso. En conclusión, la combinación específica de los compuestos de la presente invención en una forma de dosificación para inhalación como un polvo seco finamente dividido aquí reivindicado, no es de ninguna manera obvia.

Del análisis previamente ilustrado se puede concluir claramente que la composición farmacéutica aquí reclamada no podía preverse o predecirse a partir de las enseñanzas de D1 y/o D2. Según los lineamientos del Manual Andino de Patentes (MAP), las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando tienen una estructura inesperada (no derivable por la persona medianamente versada en la materia), o presente un efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo¹. En el presente caso, llamo la atención del Examinador sobre la gráfica proporcionada en mi respuesta al primer examen de fondo, de fecha 04 de octubre de 2010, en donde se ilustra la efectividad de la combinación reivindicada mediante el incremento en el Volumen Espiratorio Forzado en un segundo (FEV₁ por sus siglas en inglés), una medida clave del funcionamiento pulmonar, medido después de 7 días tras administración de una dosis diaria única, en comparación con la monoterapia de Indacaterol maleato y placebo

El Examinador se limita simplemente a descalificar dichos resultados sorprendentes, señalando que eran de esperarse al utilizarse un agonista beta de larga duración, es decir, que la efectividad proviene del compuesto indacaterol y no de la combinación, y además no lo considera superior. El Examinador pasa por alto el efecto sorprendente e inesperado obtenido gracias al desarrollo de una invención que claramente se sale de lo rutinario, y va en contra de las enseñanzas del arte previo.

Determinado aquello que es diferente con respecto al arte previo, es muy importante que quién examine la materia de la solicitud de patente la analice como un todo. No es dable a quien examina una patente simplemente desglosar sus elementos separadamente y luego empezar a buscar referencias en el estado del arte que los incluyan, como si de armar un rompecabezas con piezas aisladas, o una colcha de retazos, se tratara. El Examinador se limita a señalar que D2 ya había divulgado una combinación de un agonista beta 2, como el albuterol, junto con un anticolinérgico, como el glicopirrolato en una composición para inhalación de un paciente con una enfermedad respiratoria, por lo que la persona medianamente versada en la materia solo habría tenido que reemplazar el indacaterol (agente de acción prologada) para obtener una composición con una acción de larga duración. Sin embargo, el Examinador desconoce las diferentes enseñanzas de D1 y/o D2 que alejarían a la persona medianamente versada en la

¹ Manual Andino de Patentes. WIPO, EPO, Secretaría de la Comunidad Andina. 2004. ISBN9978-43-855-6. Sección 10.8.1

materia de la presente invención, no señala las motivaciones que la misma persona habría encontrado para escoger precisamente el indacaterol maleato, en lugar de escoger uno de los tantos compuestos agonistas beta2 de larga duración que se encontraban disponibles en aquel momento.

4. Finalmente, deseo insistir en que para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud, ha sido otorgado hasta el momento el privilegio de patente por parte de Oficinas de Patentes en Europa (EP1755590), Australia (AU2005244439), Indonesia (ID0025349), Nueva Zelanda (NZ 550369), Rusia (RU2388465), Líbano (LB 7336), Marruecos (MA 28598), Singapur (SG 153836), Suráfrica (ZA 2006/08123), Malta, México y **Perú** (PE005336).

Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, considero que dichas concesiones, en particular la realizada por la oficina peruana (INDECOPI), que se rige por la misma legislación, sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio aplicados para concluir la aceptación de dichas patentes resultan equivalentes a los que la SIC debe emplear.

5. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su examen de fondo han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad, y se proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,

CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado



CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Segundo Examen de Fondo)

1. Una composición farmacéutica que comprende:
(A) bromuro de 3-[(ciclopentil-hidroxifenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidinium; y
(B) (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]- 8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona maleato,
junto con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.
2. Una composición según la Reivindicación 1 donde el bromuro de 3-[(ciclopentil-hidroxifenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidinium es un racemato.
3. Una composición según la Reivindicación 1 donde el bromuro de 3-[(ciclopentil-hidroxifenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidinium es un único enantiómero.
4. Una composición según la Reivindicación 3 donde el bromuro de 3-[(ciclopentil-hidroxifenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidinium es bromuro de (3S,2'R)-3-[(ciclopentil-hidroxifenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidinium o bromuro de (3R,2'R)-3-[(ciclopentil-hidroxifenilacetil)oxi]-1,1-dimetilpirrolidinium.
5. Una composición según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, en donde (A) y (B) o (A) y (B) juntos están presentes en una forma de dosificación para inhalación como un polvo seco finamente dividido (A) y (B), junto con al menos un vehículo particulado farmacéuticamente aceptable.
6. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la relación molar de (A) a (B) es de 100:1 a 1:300.
7. Una composición según la Reivindicación 6, en la que la relación molar de (A) a (B) es de 50:1 a 1:100.
8. Una composición según la Reivindicación 7, en la que la relación molar de (A) a (B) es de 10:1 a 1:20.
9. Una composición según la Reivindicación 1, que es un polvo seco en una cápsula, donde la capsula contiene dosis unitaria de (A), una dosis unitaria de (B) y un vehículo farmacéuticamente aceptable en una cantidad tal que el peso total del polvo seco por cápsula se encuentra en un rango entre 5 mg y 50 mg.

10. Una composición según la Reivindicación 1, que es un polvo seco que comprende, por peso, entre 20 a 2000 partes de (A), entre 25 a 800 partes de (B) y 2000 a 25000 partes de un vehículo farmacéuticamente aceptable.

11. Una composición según la Reivindicación 1, que es un aerosol que comprende (A) y (B) en una relación molar de (A) a (B) entre 100:1 a 1:300, en un propelente, opcionalmente junto con un surfactante y/o un diluyente y/o un cosolvente, adecuado para administración desde un inhalador métrico adaptado para dispensar una cantidad de un aerosol que contiene una dosis unitaria de (A) y una dosis unitaria de (B), o una fracción conocida de una dosis unitaria de (A) y una fracción conocida de una dosis unitaria de (B), por dosis.
