

Señor Director
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-024579-A-00003-0000

Fecha: 2013-10-08 17:18:02

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 523 RESPUESTA

Folios: 9

Trámite : 011

Evento : 378

Actuación : 523

Referencia : Expediente No. **10.024.579 A**
Asunto : Solicitud de patente para: **(2S,3R)-N-(2-((3-PIRIDINIL)METIL)-AZABICICLO[2.2.2]OCT-3-IL)BENZOFURAN-2-CARBOXAMIDA, Y FORMAS DE SAL NOVEDOSAS.**
Solicitante : **TARGACEPT, INC.**
Fecha de solicitud : 02 de marzo de 2010

1. Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, me refiero a los oficios No. **12058** y **12059** notificados por fijación en lista el 16 de julio de 2013.

2. Mediante oficios No. **12058** y **12059** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Las observaciones realizadas en los oficios se refieren a la claridad del pliego reivindicatorio y al nivel inventivo de las reivindicaciones 1-2 en vista de los documentos D1: US 2004/002513 y D2: Clin. Pharmacokinet. 2004; 43 (5): 279-285.

3. **Respuesta a las objeciones**

De este modo y con el objeto de atender las objeciones arriba mencionadas, se desea presentar las siguientes modificaciones, aclaraciones y argumentos:

"EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650 - Fax in U.S.A: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 43 A No. 1 - 50 - Torre Protección Oficina 652 - Tel: (57-4) 604 4794 Ext. 6729 / 6731 - Fax: (57-4) 604 4731 - COLOMBIA

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

3.1 Modificación de una solicitud en trámite

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 2 reivindicaciones.

Se han introducido las siguientes modificaciones al capítulo reivindicatorio:

Se modificó la reivindicación 1 para eliminar la palabra “sustancialmente” de la expresión “sustancialmente libre”, de esta manera todo el pliego reivindicatorio queda limitado al enantiómero 2S, 3R libre de otros isómeros. Por otro lado consideramos que limitar la solicitud a solo el compuesto sin sus sales sería una limitación indebida con respecto a su alcance y facilitaría a terceros la no comisión de una infracción literal de la misma y además de la manera en que está limitada la invención en el nuevo pliego reivindicatorio una persona medianamente versada en la materia estará en capacidad de entender la reivindicación en cuestión y podrá reproducir inequívocamente la invención con la información proporcionada.

Teniendo en cuenta lo anterior, con los cambios realizados al capítulo reivindicatorio y los argumentos proporcionados, todas las objeciones formuladas por el Examinador en cuanto a la claridad y concisión del pliego reivindicatorio se ven superadas. En consecuencia, ya que se han superado las objeciones formuladas por su Despacho, respetuosamente se solicita aceptar este nuevo pliego reivindicatorio y otorgar la patente solicitada.

3.2 Argumentos a favor del nivel inventivo de la presente solicitud

El artículo 18 de la Decisión 486 señala lo siguiente:

Artículo 18.- Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.

Consecuentemente, una invención se considerará inventiva si la misma no hubiese resultado obvia a partir del arte previo, para una persona del oficio normalmente versada en la materia. Esto a su vez implica que el Examinador a cargo de esta evaluación debe colocarse en el momento exacto en el que el inventor buscaba resolver el problema técnico contemplado en la solicitud y para el cual poseía la literatura y el conocimiento disponibles en dicho momento.

Siguiendo entonces los lineamientos de la Jurisprudencia aplicable al análisis del nivel inventivo de una solicitud de patente, se considera que una anterioridad o una combinación de dos anterioridades puede afectar dicho requerimiento de patentabilidad, si una persona medianamente versada en la materia encuentra enseñanzas o sugerencias claras que, a partir de un conocimiento medio en dicho campo, le permitan llegar de manera obvia a la invención reivindicada. Adicionalmente se considera que una mejora sustancial, un efecto inesperado o una ventaja con respecto al arte previo es un indicio de nivel inventivo, por cuanto aporta un salto tecnológico en la regla técnica.

La presente solicitud si tiene nivel inventivo

El Examinador admite que el documento D1 no divulga específicamente el compuesto que está libre de los demás enantiómeros como se reclama en las presentes reivindicaciones. De esta manera el documento D1 no divulga ningún isómero individualmente, sino que más bien divulga compuestos racémicos. Como se demuestra por el uso repetitivo de entre paréntesis de todos los cuatro isómeros, el documento D1 divulga mezclas racémicas. El documento D1 contiene ejemplos de carbamatos, carboxamidas, ureas y cinamamidas racémicos. Entre estas diversas estructuras, el documento D1 no proporciona ninguna orientación alguna hacia una configuración estereoquímica particular aparte de una mezcla racémica. La descripción del documento D1, sin duda, divulga un gran número de racematos y composiciones que son útiles en el tratamiento de varias enfermedades del sistema nervioso central. Sin embargo, la descripción del documento D1 falla en proporcionar alguna sugerencia o motivación para modificar los racematos que se dan a conocer en el mismo para usar en la práctica un solo isómero, sino que más bien la descripción del documento D1 proporciona un procedimiento sintético para formar una mezcla racémica. Cada uno de los racematos de

la descripción de D1 existe como una mezcla de cuatro estereoisómeros debido a la presencia de dos centros quirales.

Adicional a la neutralidad con respecto a la configuración estereoespecífica, el documento D1 también es neutral en otro aspecto- la decisión de llevar a cabo la estructura de carboxamida sobre la de carbamatos, ureas y cinamamidas. No existe alguna sugerencia o enseñanza dentro de D1 para llevar a cabo los compuestos de carboxamida sobre los demás dentro del mismo género. Cada una de las clases de compuestos en el documento D1 están completamente soportadas, pero entre la varias clases de compuestos no hay ninguna preferencia o alguna parcialización para destacar a las carboxamidas. Las enseñanzas del documento D1 son neutrales y no guían a la persona versada en la materia hacia ninguna estructura particular abarcada por la Markush divulgada en este documento. Aunque el documento D1 describe adecuadamente el total alcance de la Markush que divulga, este documento no proporciona ninguna dirección a la persona versada en la materia hacia alguna relación estructura-actividad. No existe ninguna enseñanza en el documento D1 para que el Examinador pueda construir una situación de obviedad.

El documento D1 no contiene alguna enseñanza una preferencia entre las estructuras de los compuestos racémicos, ni de escoger las carboxamidas entre los estereoisómeros específicos. Leer la descripción del documento D1 teniendo algún tipo de orientación preferencial sería un uso inapropiado de retrospectiva basado en la descripción de la presente solicitud. Para lograr la invención reclamada en la presente solicitud una persona versada debe tomar múltiples decisiones de modificación a partir de la descripción de D1. La descripción del documento D1 no proporciona la guía para dichas modificaciones. El documento D2 no supera esos defectos del documento D1.

El documento D2 es un artículo sobre el isómero S de omeprazol. No existe ninguna enseñanza específica en el documento D2 sobre cualquier cosa relacionada con el compuesto de la presente invención; más bien el Examinador cita oraciones sueltas que están fuera de contexto dentro del texto completo de ese documento para mostrar que es útil en proporcionar una indicación hacia la presente invención. Sin embargo,

cuando se lee el documento D2 en contexto se observa que proporciona el efecto contrario. El documento D2 cuando se lee como un todo, enfatiza en la naturaleza impredecible de la química medicinal. Junto con la neutralidad y falta de dirección de la primera referencia, el documento D2 permite llegar a la conclusión de que una gran cantidad de experimentación y suerte serían necesarios para entender y apreciar las diferencias entre estereoisómeros. A lo largo del texto los autores notan la naturaleza impredecible de la investigación farmacéutica. No existe nada en el documento D2 que permita a una persona versada en la materia a avanzar en cualquier dirección a partir de la Markush divulgada en el documento D1, sino que más bien solo con el uso inapropiado de retrospectiva puede el Examinador argumentar que las presentes reivindicaciones son obvias.

No existe ninguna enseñanza o sugerencia o motivación en el documento D1 para lograr la presente invención reclamada. Una persona versada en la materia en el momento de la invención no hubiera sido capaz de predecir el éxito final del único isómero reivindicado en la presente.

El único enantiómero que se reivindica actualmente, tiene propiedades farmacológicas que lo diferencia de: i) cada uno de los otros tres estereoisómeros, tomados individualmente; ii) la mezcla de los cuatro estereoisómeros, es decir el racemato; y iii) otros ligandos $\alpha 7$ NNR reportados en la literatura. El (2S,3R)-N-(2-((3-Piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2- carboxamida es un agonista altamente selectivo en el receptor $\alpha 7$ NNR con un valor EC_{50} extraordinariamente bajo (para activación) y una buena separación entre EC_{50} y el IC_{50} (para inhibición residual), proporcionando agonismo funcional sobre un amplio rango de concentraciones terapéuticamente útiles.

La actividad funcional de (2S,3R)-N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida o un sal farmacéuticamente aceptable de la misma y sus estereoisómeros fue examinada utilizando técnicas electrofisiológicas de pinza de parche con NNR $\alpha 7$ de rata que se expresa establemente en células GH4C1 (de mamífero). En estos experimentos, el isómero (2S,3R), produjo un perfil funcional extraordinariamente

distinto en comparación con los otros isómeros individuales y con la mezcla racémica de todos los cuatro isómeros. De hecho, el isómero 2S,3R es el único isómero de N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida que es capaz de proporcionar un potente agonismo a través del rango de concentración de 1-50 nM, en donde 10 nM es asociado con actividad *in vivo*.

De esta manera la presente invención no solamente tiene un efecto inesperado y avanzado sobre el estado de la técnica sino que además demostramos que los documentos D1 y D2 no son referencias válidas para afectar el nivel inventivo de la presente solicitud, ya que una persona versada en la materia en el momento de la invención no hubiera elegido de manera obvia la combinación del documento D2 con el documento D1 para lograr la presente invención. Consideramos que el Examinador está utilizando de manera inapropiada un análisis retrospectivo de los documentos citados y por ende la presente solicitud sí tiene nivel inventivo.

3.3 Conclusiones

A partir de la modificación del pliego reivindicatorio, se superaron las objeciones de claridad y de novedad y con lo anterior, se ven satisfechos todos los requisitos imprescindibles para que el presente Despacho otorgue el derecho de patente a la invención de la presente solicitud. Con respecto al nivel inventivo, consideramos que el Examinador está excluyendo el hecho de que el inventor en el momento de solucionar el problema técnico de la solicitud tuvo que emplear habilidad inventiva, pues la presente invención no resulta de la mera extrapolación de las enseñanzas del arte previo, como se afirma. Se está desconociendo el mérito investigativo empleado y que está aportando una ventaja al arte previo.

En adición a los argumentos presentados, el mérito investigativo de la presente solicitud ha sido reconocido por otras oficinas de patentes del mundo, las cuales han otorgado y aceptado la novedad y el nivel inventivo de las patentes equivalentes. Entre las patentes equivalentes que han sido concedidas en otros países se encuentran:

- Patente EE.UU. No. 7,981,906; otorgada en Julio 19, 2011;
- Patente EE.UU. No. 8,119,659; otorgada en Febrero 21, 2012;
- Patente Australiana No. 2008283807, otorgada en Julio 12, 2012;
- Patente EP No. 2182949, otorgada en Enero 2, 2013;
- Patente Rusa No. 2476220; otorgada en Febrero 27, 2013;
- Patente Malasia No. MY-148002-A; otorgada en Febrero 28, 2013;
- Patente Nueva Zelanda No. 582986, otorgada en Mayo 7, 2012;
- Patente Singapur No. 158518, otorgada en Agosto 15, 2012;
- Patente Sudáfrica No. 2010/00754, otorgada en Noviembre 7, 2011

Adicionalmente se han aceptado las solicitudes de Australia No. 201203288, Canadá No. 2,694,504 y EE.UU. No. 13/116,080 que se emitirán próximamente como patentes.

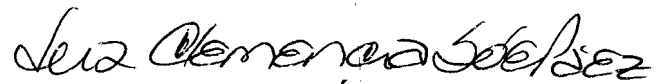
Si bien es cierto que cada país es autónomo en conceder o negar el privilegio de patente para una solicitud, también es cierto que los requisitos de concesión de dichos privilegios son universales, esto es, novedad, nivel inventivo y aplicación industrial, como también la forma de evaluarlos. Así las cosas, el hecho de que la misma solicitud cumpla con los mencionados requisitos en diferentes países, como se mencionó anteriormente, es un claro indicio del merecimiento de la patente en Colombia.

4. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por el Examinador, se solicita atentamente proceder al otorgamiento de la solicitud de patente. En este sentido, respetuosamente recordamos al Examinador que la patente no podrá ser negada con base en objeciones diferentes a las expuestas en las acciones oficiales No. 12059 y 12058, toda vez que al no haber sido trasladadas a mi representada, dicha decisión violaría tanto el tenor literal del artículo 45 de la Decisión 486 como el derecho constitucional al debido proceso. En este evento, y con base en el inciso 2 del artículo 45, respetuosamente solicitamos al Examinador expedir una nueva acción oficial que permita a mi representada contra argumentar las mismas o modificar la solicitud con el fin de cumplir los requisitos de patentabilidad.

5. **Anexos**

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 2 reivindicaciones

Señor Director,



LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

T.P.A. No. 23.555

✓ COLO-15769-0841-007-1
FBJ\FBJ\ID-252692\WPC15769
No. M-2013-252692\FBJ

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto (2S,3R)N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, libre de (2S,3S)N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (2R,3S)N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o (2R,3R)N-(2-((3-piridinil)metil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
2. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 1 y uno o más diluyentes, excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables.