

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

ABOGADOS

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C.

Tel: 6069700 Fax 6060701

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-171786-00007-0000

Fecha: 2014-09-03 16:29:29

Dep. 2020 DIR.NUEVASOR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 523 RESPUESTA

Folios: 10

Trámite: 11

Evento: 378

Actuación: 523

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: PI.-IRONWOOD PHARMACEUTICALS, INC.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "COMPUESTOS DE INDOL".- Clase C07D 401/12.-Expediente número 13-171.786.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista del 12 de Noviembre de 2013.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio No. **6701**, en relación con las Excepciones a la patentabilidad, la Claridad del Capítulo Reivindicatorio, la Claridad del Título y el Nivel Inventivo de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales no sólo se superan completamente dichas objeciones sino que además se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. TÍTULO DE LA SOLICITUD

En conexión con el título de la solicitud, el Señor Examinador señala que éste no correspondería con el objeto de la solicitud ya que se referiría a usos de los compuestos, sin mencionar el anillo principal que identifica a los compuestos de la invención.

Tomando en consideración esta objeción, me permito manifestar que es deseo del solicitante modificar el título de la solicitud de manera que este se refiera a las características particulares de la materia para la cual se busca protección. De esta forma, el nuevo título se lee como sigue:

"COMPUESTOS DE INDOL".

Sobre este particular me permito resaltar que este nuevo título refleja de manera clara el objeto de la presente invención, y por lo tanto dicho nuevo título supera completamente la objeción presentada por el Señor Examinador a este respecto.

4. **MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

Inicialmente, me permito manifestar a ese Despacho que con el fin de superar las objeciones de claridad y de Nivel Inventivo realizadas sobre la materia que se reclama, es deseo del solicitante presentar un **capítulo reivindicatorio modificado**, que reemplaza al anterior, el cual se refiere de forma clara y concisa a los compuestos que corresponden con las realizaciones preferidas que son objeto de la presente invención de acuerdo con las enseñanzas de la descripción, tal como se expone a continuación:

- **Reivindicación 1:** Ha sido notablemente restringida a las realizaciones preferidas de la invención, que corresponden a compuestos específicos debidamente soportados en la memoria descriptiva.
- **Reivindicaciones 2 a 7:** Han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio.
- **Nueva reivindicación 2:** Corresponde al compuesto específico 79, el encuentra pleno sustento en la reivindicación 1 actualmente presentada y en la página 75 de la memoria descriptiva.
- **Reivindicaciones 8 - 10 (Nueva reivindicaciones 3 a 5):** Corresponde a las reivindicaciones 8 - 10 actualmente presentadas.
- **Reivindicaciones 11 a 39:** Han sido eliminadas del nuevo capítulo reivindicatorio.

De esta forma, el capítulo reivindicatorio modificado está constituido por **5 reivindicaciones** que se refieren de manera clara y concisa a las realizaciones preferidas de la presente solicitud.

De conformidad con lo anterior, me permito manifestar a ese Despacho que la anterior modificación no amplía de ninguna manera el alcance de la invención tal como fue presentada originalmente, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con

las disposiciones de patentabilidad establecidas en el Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000.

5. **CLARIDAD DEL CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

Ahora bien, con respecto al capítulo reivindicatorio actualmente presentado, el Señor Examinador señala que este carecería de claridad y concisión, aduciendo que:

- *"Las reivindicaciones 2 - 7 no son claras porque hacen referencia a la "Tabla 1" y a los compuestos en ella incluidos, lo cual resulta ambiguo, impreciso y carente de claridad, por lo cual se sugiere señalar uno a uno los compuestos en cada reivindicación de su interés, o eliminarlas del pliego reivindicatorio".*

Adicionalmente, afirma que

- *"Las reivindicación 9 y 10 no son concisas cuando mencionan "al menos un agente terapéutico adicional" y "en donde el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consta de...", porque con todos esos grupos de compuestos se pueden presentar múltiples opciones de posibles composiciones farmacéuticas que dificultan entender el objeto a proteger. Se sugiere reclamar una composición farmacéutica que contenga características técnicas esenciales relacionadas con los compuestos de interés o eliminar tales reivindicaciones del pliego reivindicatorio, para así darle concisión a la materia reclamada"*

Frente a lo anterior, muy respetuosamente me permito resaltar que tal y como se expuso en el numeral 3. de este memorial, la reivindicaciones 2 - 7, 9 y 10 ya no hacen parte del nuevo capítulo reivindicatorio.

Finalmente, a la luz de todos estos hechos, es evidente que el capítulo reivindicatorio modificado se refiere de forma clara y concisa al objeto de la presente invención, y permite sin lugar a dudas su identificación y comprensión por parte de la persona versada en la materia, a la cual va dirigida la presente solicitud.

Por lo tanto, me permito resaltar que dicho capítulo reivindicatorio supera completamente las objeciones presentadas a este respecto por el Señor Examinador y se ajusta totalmente a los requerimientos del Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

6. **EXCEPCIÓN A LA PATENTABILIDAD.**

De otra parte, el Señor Examinador indica que la reivindicaciones 11 - 39 actualmente presentada no sería patentable, dado que estaría haciendo referencia a un método de tratamiento.

Sobre este particular me permito señalar que tal y como se expuso en el numeral 3. del presente memorial, las reivindicaciones 11 - 39 no hace parte del capítulo reivindicatorio modificado.

En este sentido, me permito señalar que el capítulo reivindicatorio modificado se ajusta completamente a los requerimientos del Artículo 20 de la Decisión Andina 486 de 2000.

7. **NIVEL INVENTIVO.**

Finalmente, el Señor Examinador considera que los compuestos reclamados en la presente solicitud carecerían de altura inventiva con respecto a las enseñanzas del documento **US2010197708 (D1)**.

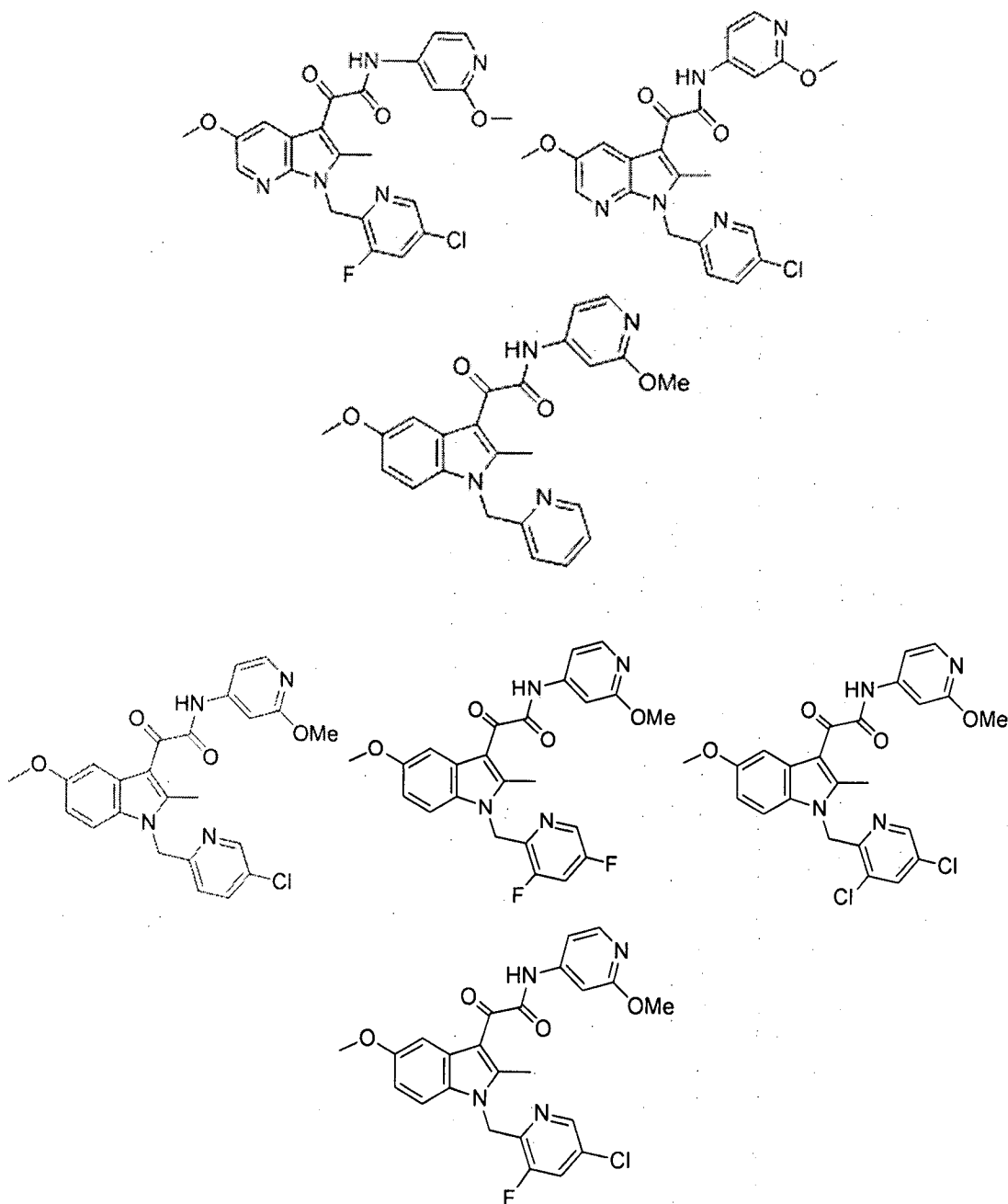
A este respecto el Señor Examinador asegura que cualquier persona normalmente versada en la materia al observar los compuestos de la anterioridad D1, que actúan como inhibidores de la enzima hidrolasa de ácidos grasos (FAAH), habría podido "proponer" nuevos compuestos similares a los ya conocidos en el arte previo, como una alternativa para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Sobre este particular en primer lugar me permito llamar la atención de ese Despacho sobre el capítulo reivindicatorio modificado que se presenta con este memorial, en el cual tal y como se detalla en el numeral 3. se ha eliminado parte de la materia objetada en la reivindicación 1, restringiendo considerablemente la reclamación a únicamente siete compuestos específicos útiles como inhibidores de FAAH, los cuales se encuentran debidamente soportados a lo largo de la memoria descriptiva y en la reivindicación 1 originalmente presentada.

En segundo lugar, me permito señalar que las enseñanzas **del documento D1 citado D1 de ninguna manera pueden conducir a los compuestos particulares de la invención, tal como son reclamados dentro del capítulo reivindicatorio modificado, y mucho menos permiten predecir que los**

compuestos de la invención poseen una mejor actividad inhibitoria de FAAH.

En relación con lo anterior, me permito llamar la atención de ese Despacho sobre la nueva reivindicación 1, la cual está dirigida concretamente a los compuestos específicos o sus sales farmacéuticamente aceptables, tal como sigue a continuación:



Por su parte el documento D1, es un documento que fue citado dentro de la presenta solicitud de patente divulga compuestos derivados de indol y da a conocer específicamente el compuesto de formula A-4.

En conexión con lo anterior, es evidente que a partir de las enseñanzas del documento D1 no es posible derivar de manera obvia los compuestos específicos de la presente invención, máxime si se tienen en cuenta las diferencias estructurales de las sustituciones sobre el núcleo principal de la estructura.

Además, es importante tener en cuenta que los compuestos específicos objeto de la presente invención, demostraron un efecto técnico sorprendente asociado a la actividad inhibitoria de la enzima FAAH, tal y como se demuestra en el ensayo de inhibición de FAAH en cerebro de ratas y de seres humanos homogeneizado y en el ensayo de hidrólisis de anandamida en células enteras, así como se expresan los resultados en las tablas 2 y 3 (Pág. 282 y 289).

Adicionalmente, se demostró la selectividad de los compuestos específicos de la presente invención en contra del receptor cannabinoide CB1 humano, en donde en la Tabla 4 (Pág. 297) se indica la mayor selectividad en la unión a FAAH en relación con su unión a los receptores CB1.

De igual forma, me permito resaltar que dentro del análisis realizado por el Señor Examinador, los compuestos conocidos en el documento D1 corresponden a fórmulas Markush demasiado generales y amplias que obligan a la persona normalmente versada en la materia a definir particularmente cada uno de los sustituyentes, para que dichos compuestos conocidos presenten similitud estructural con los compuestos actualmente reivindicados.

En este sentido vale la pena resaltar, que los compuestos objeto de esta solicitud corresponden a estructuras particulares, en donde, los sustituyentes sobre el núcleo principal están claramente definidos, y que cada uno de los compuestos reclamados fueron previamente sintetizados y probados que de forma particular demuestran su actividad inhibitoria de FAAH.

Por otra parte, es importante aclarar que contrario con la afirmación del Señor Examinador en cuanto a que las sustituciones en compuestos heterocíclicos, conocidos, son labores de rutina para la persona del oficio normalmente versada en la materia, me permito resaltar que aun cuando documentos básicos en el campo técnico de la invención, como el citado por el Examinador, señalen que existen reemplazos bioisostéricos que podrían permitir tener compuestos que presenten cambios relacionados con su actividad o efecto técnico, la persona versada en la materia reconocería que existen muchas circunstancias en las cuales

los reemplazos bioisostéricos resultan en una disminución de la actividad biológica del compuesto dependiendo de la manera en que este interactúe con la molécula biológica objetivo.

En este sentido me permito resaltar que para la persona versada en la materia sería claro que la interacción de un medicamento con su molécula biológica objetivo está mediada por un gran número de factores: *"Se debe reconocer que un número de factores pueden afectar la interacción de un medicamento con un receptor, incluyendo distancias interatómicas, forma, tamaño, configuración absoluta, rigidez, flexibilidad, y distribución de carga. Algunos o todos de estos factores juegan una parte en la consideración del diseño de un medicamento. Normalmente para empezar el proceso de diseño de medicamentos al nivel de receptores o enzimas, las variables tales como absorción, transporte metabolismo y excreción son descartados temporalmente con el fin de optimizar la afinidad y la potencia. Sin importar como el químico médico escoja modificar la estructura, el proceso de desarrollar un medicamento es muy complejo..."*¹

De esta forma, la interacción de un medicamento con la molécula sobre la cual va a actuar dependerá directamente de diversos factores fisicoquímicos de la molécula, como su capacidad de formar puentes de hidrógeno, su polaridad, su conformación tridimensional, su estereoquímica, su acidez o basicidad, entre otros.

Por lo tanto todos estos factores deben ser tenidos en consideración cuando se realiza modificaciones dentro de una molécula buscando un bioisótero, tal como lo señala Thornber²: *"al hacer un reemplazo bioisotérico, los siguientes parámetros del grupo a ser cambiado pueden ser considerados: tamaño, forma (ángulos de enlace, hibridización), distribución electrónica (polarizabilidad, efectos inductivos, carga, dipolos), solubilidad lipídica, solubilidad acuosa, pK_a, reactividad química (incluyendo probabilidad de metabolismo), capacidad de uniones de hidrógeno."* **"Es poco probable que un reemplazo bioisotérico deje todos estos parámetros sin perturbar"**. (Resaltado fuera de texto).

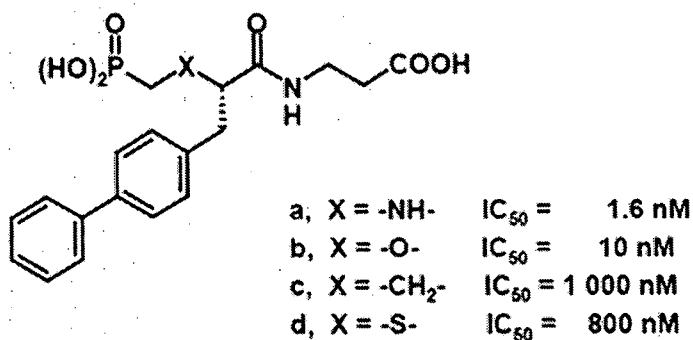
Claramente, al depender directamente de la forma de interacción del medicamento con su molécula objetivo, un remplazo bioisotérico que es útil para un sistema específico pero no necesariamente lo será para otro.

¹ Gennaro, A Editor "Remington: The Science and practice of Pharmacy" 20th edition, Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000. Pág. 464.

² Thornber, C. W. "Isosterism and Molecular modification in drug design" Chem. Soc. Rev. 1979, 8, 563-580.

Por ejemplo tal como se expone en el presente caso, es ampliamente conocido que una serie isostérica es $-NH-$, $-CH_2-$, $-O-$, y que el $-O-$ puede a su vez ser reemplazado por $-S-$. Sin embargo, si la interacción del medicamento con la molécula biológica objetivo se realiza por medio de puentes de hidrógeno en la sección específica de la molécula que es modificada, este tipo de reemplazos podría conducir a una disminución significativa de la actividad.

Para ilustrar este hecho me permito referirme a compuestos probados como inhibidores de neuropeptidasa neutral (NEP 24.11)³, los cuales son mostrados en la siguiente figura:



En conexión con lo anterior es pertinente resaltar que el sólo hecho de reemplazar el grupo amina original por un puente éter disminuye ligeramente la actividad, aun cuando ambos átomos son polares y poseen electrones desapareados que pueden estar disponibles para una interacción con el hidrógeno. Por otro lado la disminución en la actividad es aún más notable cuando se sustituye el grupo amino por un puente metileno, el cual claramente no puede formar puentes de hidrógeno, conduciendo a una disminución significativa de la actividad (casi mil veces menos con respecto a $-NH_2-$ y 100 veces con respecto a $-O-$). El mismo comportamiento se observa si se sustituye el puente éter por uno de tioéter, toda vez que el átomo de azufre a pesar de ser del mismo grupo en la tabla periódica que el oxígeno, no forma puentes de hidrógeno (razón por la cual el metanotiol es un gas a temperatura ambiente y el metanol es un líquido).

En vista de lo anterior, **para el caso que nos ocupa me permito resaltar que claramente la persona versada en la materia reconocería que no sería predecible el efecto que tendría el remplazar un átomo de carbono dentro de del ciclo, aun cuando se dicho remplazo se haga por un átomo considerado como bioisótero.**

³ Kubinyi, Hugo, "Drug Design Course" Lecture 5, "Hydrogen Bonds and Biological Activities", Sao Paulo 2002.
<http://www.kubinyi.de/>

En resumen, ninguno de los documentos citados como anterioridades por el Señor Examinador en su concepto técnico solos o en combinación motivarían a una persona versada en la materia a seleccionar el compuesto de D1, en donde no se divulga ni sugiere el reemplazo de un átomo de carbono por un átomo de nitrógeno, sin tener plena certeza de que dicho reemplazo conlleva a una mejora asociada a la actividad o efecto técnico.

Adicionalmente, muy respetuosamente me permito señalar que la única motivación que tendría la persona versada en la materia para llegar a los compuestos de la actual solicitud, sería la revelación hecha por la presente invención, por lo que el análisis de nivel inventivo realizado por el Señor Examinador está enmarcado dentro de lo que en el ámbito de las patentes se conoce como "hindsight", o análisis "Ex post facto", toda vez que conociendo de antemano la invención el Señor Examinador está seleccionando partes específicas de las enseñanzas contenidas dentro de las anterioridades, y agrupándolas de una manera particular y modificándolas de manera que permitan construir la materia reclamada por la presente solicitud, pasos que de ninguna manera podrían ser evidentes para la persona versada en la materia en el momento en el cual se desarrolló la invención.

En este sentido vale la pena resaltar que al tener conocimiento de la invención es de esperarse que dicha agrupación y modificaciones particulares de las enseñanzas del arte previo parezcan obvias, toda vez que ya se sabe de antemano que efectivamente estos elementos en combinación resuelven el problema planteado; sin embargo, esta información no era conocida por el inventor en el momento de desarrollar la invención, por lo que no podría tener certeza de la utilidad de realizar estas múltiples modificaciones.

En conexión con lo discutido anteriormente, me permito referirme al señalamiento que hace el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina con respecto a las definiciones de "obvio" y "evidente" en la evaluación del Nivel Inventivo de una solicitud de patente:

"Resulta pertinente, a los efectos del artículo 4 de la Decisión 344, definir qué se entiende por "obvio" y por "evidente" a fin de determinar qué se debe entender por nivel inventivo.

Lo obvio es aquello que salta a la vista de manera clara y directa; lo "que se encuentra o pone delante de los ojos, muy claro o que no tiene dificultad". Mientras que lo evidente consiste en la "certeza clara y manifiesta de la que no se puede dudar; cierto, claro, patente y sin la menor duda". De forma que algo que resulte obvio no es necesariamente evidente; empero lo que es evidente, es también obvio.

En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no sea consecuencia clara y directa de dicho estado."

Dentro de este marco de ideas y a la luz de los argumentos expuestos en el presente memorial, me permito resaltar que al no "saltar a la vista de manera clara y directa" a partir de los documentos citados los compuestos específicos como los que son objeto de la presente invención y al no tenerse "certeza clara y manifiesta" a partir de las enseñanzas de dichos documentos de que este procedimiento permitiría un efecto técnico sorprendente, resulta innegable el Nivel Inventivo de la solicitud en estudio con respecto a los documentos citados.

8. CONCLUSIÓN.

Para finalizar me permito resaltar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial es totalmente claro y conciso al reclamar los compuestos de la invención, cumpliendo así con lo exigido por la mencionada Decisión Andina 486 de 2000.

Por otro lado, en virtud de los argumentos discutidos con respecto al documento citado, se estableció de manera incontrovertible que los compuestos específicos que son objeto de la solicitud en estudio, presentan un efecto técnico sorprendente y que además de ninguna manera son divulgados y mucho menos resultarían evidentes para la persona versada en la materia a partir de las enseñanzas de los documentos del estado del arte, demostrando irrefutablemente la patentabilidad de la presente solicitud.

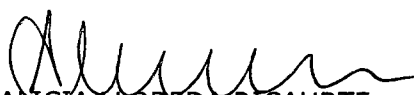
9. Anexo me permito presentar copia de las páginas **331** a **334** que corresponde al **capítulo reivindicatorio modificado**, tal como se discutió en el presente memorial, constituido por **5** reivindicaciones, y

JOSE LLORED CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

10. En vista de 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 LLORED RICAURTE

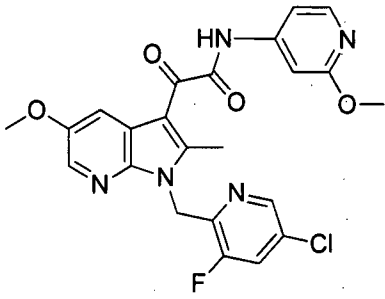
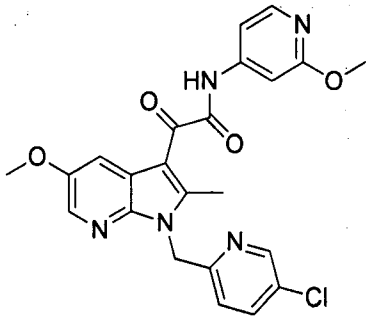
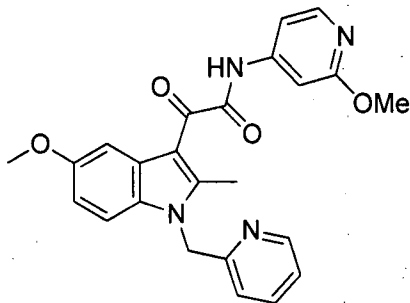
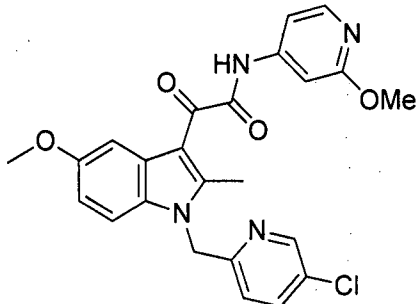
T. P. 53.215

Dirección para Notificaciones: **notificacionespatentes@lloredacamacho.com**

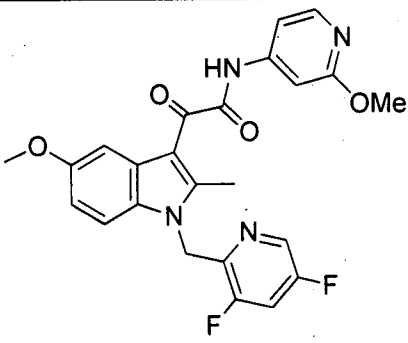
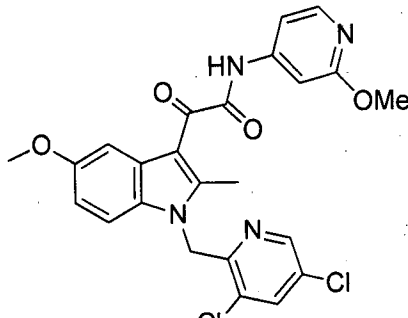
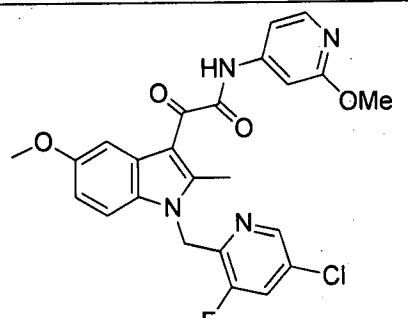
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado de la Tabla 1 o una sal
5 farmacéuticamente aceptable de él;

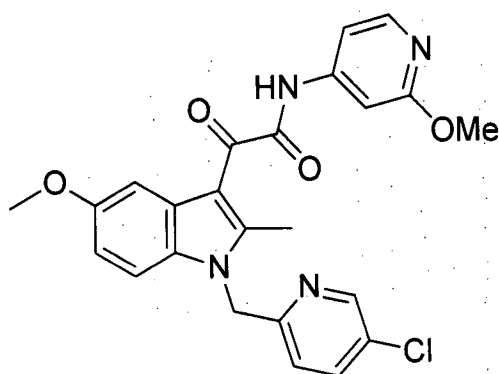
(Tabla 1)

ESTRUCTURA	Número del compuesto
	34
	41
	77
	79

-332-

	81
	82
	87

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto es el siguiente:



5

3. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador, vehículo o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

4. La composición farmacéutica de la reivindicación 3, que comprende, además, al menos un agente terapéutico adicional.

5 5. La composición farmacéutica de la reivindicación 4, en donde el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consta de analgésicos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), agonistas de receptores cannabinoides, agonistas de receptores opiáceos, agentes antiinfecciosos, bloqueadores de los canales de sodio, bloqueadores de los canales de calcio tipo
10 N, anestésicos locales, agonistas y antagonistas VR1, agentes usados para las migrañas, agentes tópicos que se usan en el tratamiento del prurito localizado, agentes antiinflamatorios y/o inmunosupresores, agentes diseñados para tratar el abuso de tabaco (por ejemplo, agonistas parciales de receptores de nicotina y terapias de reemplazo de nicotina), agentes ADD/ADHD, agentes para tratar el
15 alcoholismo, tales como los antagonistas opiáceos, agentes para reducir los síntomas de abstinencia de alcohol tales como benzodiacepinas y bloqueadores beta, agentes antihipertensivos tales como inhibidores ACE y bloqueadores de receptores de angiotensina II, inhibidores de renina, vasodilatadores, agentes usados para tratar glaucoma, tales como mióticos de acción directa (agonistas
20 colinérgicos), mióticos de acción indirecta (inhibidores de colinesterasa) o inhibidores de la anhidrasa carbónica, agonistas adrenérgicos selectivos, diuréticos osmóticos, antidepresivos tales como ISRS, antidepresivos tricíclicos, antidepresivos dopaminérgicos, agentes potenciadores cognitivos, inhibidores de la acetilcolinesterasa, agentes antieméticos (por ejemplo, antagonistas 5HT3),
25 agentes neuroprotectores, agentes neuroprotectores actualmente en investigación, medicamentos antipsicóticos, agentes que se usan para la esclerosis múltiple, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD), modificadores de la respuesta biológica (BRM), inhibidores selectivos de COX-2, inhibidores de COX-1, inmunosupresores, inhibidores de PDE4, corticosteroides,
30 antagonistas de los receptores H1 de histaminas, antagonistas de los receptores

H2 de histaminas, inhibidores de la bomba de protones, antagonistas de leucotrienos, inhibidores de la 5-lipoxigenasa, agonistas del receptor nicotínico de acetilcolina, antagonistas de los receptores P2X3, agonistas y antagonistas de NGF, antagonistas de NK1 y NK2, antagonistas de NMDA, moduladores de los
5 canales de potasio, moduladores de GABA, agentes anticancerígenos tales como inhibidores de tirosina quinasa, fármacos antihiperlipidémicos, agentes supresores del apetito, medicamentos antidiabéticos tales como insulina, agentes GI (gastrointestinales) y moduladores serotoninérgico y noradrenérgico.