

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-123400- -00008-0000

Fecha: 2012-05-08 16:18:03 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 8

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente N° 07-123.400

Solicitud de Patente de Invención Titulada: "DERIVADOS DE ERITROMICINA
COMO AGENTES PROCINÉTICOS"

Solicitante: PFIZER INC

Nuestra Ref.: P2007/000179

RESPUESTA AL OFICIO No.01943, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 54
DE FECHA 10 DE FEBRERO DE 2012
(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 junto con mi respuesta al primer examen de fondo, de fecha 04 de noviembre de 2011.

Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado contiene los siguientes cambios:

- se eliminan las Reivindicaciones 1 a 9;

- la nueva Reivindicación 1 (antigua Reivindicación 10) se limita exclusivamente al compuesto de Fórmula A-21.

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, por el contrario, éstas corresponden a una franca limitación de la materia reivindicada.

2. a- La Examinadora señala que la Reivindicación 1 no es concisa, en tanto R^1 contiene grupos que no se encuentran definidos apropiadamente, tales como “arilo”, “cicloalifático”, “heteroarilo” y “heterocicloalifático”.

Adicionalmente, la Examinadora argumenta que la estructura del compuesto Id', particularmente en el radical R^4 , no es legible.

b- Llamo respetuosamente la atención de la Examinadora sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, el cual se ha limitado exclusivamente al compuesto de estructura A-21, sus esteroisómeros y sales farmacéuticamente aceptables, y composiciones farmacéuticamente que lo comprenden. En vista de lo anterior, considero superadas las anteriores objeciones de claridad.

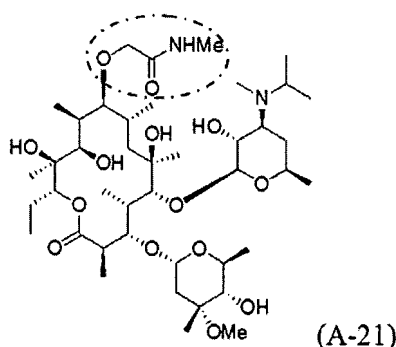
3. a- La Examinadora señala que las solicitudes de patente WO2004/019879 (D1) y WO2005/042554 (D2), afectan el nivel inventivo de la presente invención.

La Examinadora elabora un cuadro que compara las características esenciales de la materia aquí reivindicada y la materia divulgada en D1 y D2. La Examinadora concluye que la presente invención difiere de D1 en el radical R^A . Sin embargo, D2 divulga compuestos con sustituyentes como los nombrados en R^A , el cual también sugiere su actividad procinéctica.

La Examinadora concluye que la persona medianamente versada en la materia habría tomado los compuestos de D1, incluyendo los grupos sustituyentes de D2 como R^A , llegando de manera obvia a los compuestos aquí reclamados, los cuales también presentan actividad procinéctica.

Por último, la Examinadora señala que los documentos “EM574, an erythromycin derivative, is a motilin receptor agonist in the rabbit”) y PCT/JP2005024263 citados como arte previo que afectaba el nivel inventivo en el primer examen de fondo, ya no son relevantes para la patentabilidad de la presente invención, a la luz del Capítulo Reivindicatorio Modificado y mis argumentos, allegados en aquella oportunidad.

b- i) En primer lugar, llamo nuevamente la atención de la Examinadora sobre las limitaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, mediante las cuales, la presente invención ahora reclama exclusivamente el compuesto de Fórmula A-21, que presenta la siguiente estructura química:



sus esteroisómeros y sales farmacéuticamente aceptables, y composiciones farmacéuticas que lo contienen.

Como se evidencia en las páginas 72 a 78 del Capítulo Descriptivo, el compuesto reclamado en la Reivindicación 1, presenta un $EC_{50}=58\text{nm}$ en el ensayo para determinar la potencia agonista sobre el receptor de motilina y un $MIC=64\mu\text{g/mL}$ en el ensayo de actividad bacteriana (ensayo realizado contra *Streptococcus pneumoniae* ATCC6301). Los anteriores resultados demuestran que el compuesto aquí reclamado, el cual está sustituido en el carbono 10 (C10) por un grupo O-metilacetamida (señalado en la estructura anterior), no sólo presenta excelente actividad como agonista del receptor de motilina (muy baja concentración efectiva), sino que presenta muy baja actividad antibacteriana.

Los compuestos aquí desarrollados, particularmente el compuesto A-21, exhiben las dos características principales que deben presentar compuestos con actividad procinética, y que sean estructuralmente similares al antibiótico eritromicina:

- i) alta actividad sobre el receptor motilina (hormona peptídica secretada por células endocrinas en la mucosa intestinal);
- ii) baja actividad antibacteriana, preferentemente ausencia de dicha actividad.

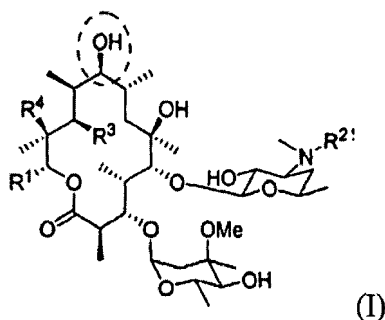
Como se establece en el Capítulo Descriptivo, página 35, es indeseable que un compuesto agonista del receptor de motilina, estructuralmente similar a la eritromicina, presente actividad antibacteriana por varias razones:

“El tracto GI es huésped de una gran población de bacterias, cuya exposición a una motilida que tenga actividad antibacteriana puede inducir el desarrollo en ellas de resistencia a antibióticos de eritromicina. O bien, una motilida que tenga actividad antibacteriana puede asesinar bacterias del intestino beneficiosas” Capítulo Descriptivo, página 35, líneas 7 a 13.

Es decir, el objeto de la presente invención es proporcionar compuestos útiles como agentes procinéticos, agonistas del receptor de motilina (motilidas), que además, presenten baja actividad antibacteriana, casi nula, con el fin de tratar enfermedades del tracto gastrointestinal (específicamente los trastornos en la motilidad como gastroparesis y reflujo gastroesofágico) sin inducir, como un efecto secundario indeseable, resistencia a antibióticos derivados de eritromicina o matar las bacterias propias del tracto GI.

El compuesto aquí reclamado de Fórmula A-21, tal y como lo exhiben los resultados de la Tabla B, en las páginas 72 a 78 del Capítulo Descriptivo, no sólo tiene excelente actividad como agente procinético al presentar una baja EC_{50} ($EC_{50} = 58nM$), sino que es prácticamente nula su actividad antibacteriana ($MIC = 64\mu g/mL$), ambos resultados resultan sorprendentes e inesperados a la luz del arte previo citado por la Examinadora, como se demostrará a continuación.

ii) En cuanto al arte previo citado, es importante recalcar que D1 divulga compuestos derivados de eritromicina sustituidos en el C10 por un grupo hidroxilo, con la siguiente fórmula estructural:



Por su parte, D2 divulga agentes macrólidos heterocíclicos, activos como agentes procinéticos anti-infecciosos, antiproliferativos, antiinflamatorios y procinéticos. Dichos compuestos comprenden un grupo heterocíclico unido vía un azúcar al macrólido, el cual puede ser eritromicina, que a su vez se encuentra sustituida en posición C10 por un $-OR^{11}$, donde R^{11} representa un grupo alquilo o alquilcarbonilo.

Nada en D1 y/o D2, solos o en combinación, habría motivado a la persona medianamente versada en la materia a producir el compuesto aquí reclamado, y menos aún, habría podido prever su alta actividad como agente procinético y su baja actividad, casi nula, como agente antibacteriano. De hecho, si la persona medianamente versada en la materia siguiera las enseñanzas de D1, habría desarrollado compuestos derivados de eritromicina, que en posición C10 presentan un grupo hidroxilo, y no un grupo $-O$ -metilacetamida, como en el presente caso. De la misma forma, al seguir las enseñanzas de D2, la persona medianamente versada en la materia habría incluido un grupo heterociclo unido a través de un azúcar, y en posición C10 habría incluido un grupo $-O$ -alquilo u $-O$ -alquilcarbonilo, y no un grupo $-O$ -metilacetamida como aquí se reclama.

No existe motivación alguna para que una persona medianamente versada en la materia siquiera combinara las enseñanzas de D1 y D2, que por demás no conducen al compuesto aquí reclamado y menos aún, prevén los resultados obtenidos, por las siguientes razones específicas:

- i) No existe indicación en D2 que los compuestos allí divulgados sean agonistas del receptor motilina;
- ii) En D2 no hay enseñanza alguna relacionada con la posibilidad de que los compuestos allí divulgados presenten actividad como agonistas de receptor de motilina, separada de su actividad como antibacterianos;
- iii) No es posible establecer en D2 qué compuestos, de todos los allí divulgados, exhiben actividad como agonistas del receptor de motilina;

- iv) la persona medianamente versada en la materia no habría sido capaz de predecir si los sustituyentes en posición C10, enseñados en D2, serían efectivos al ser usados en una estructura que no presenta una fracción -azúcar-heterociclo, al ser una característica esencial en los compuestos allí ilustrados;
- v) ¿por qué la persona medianamente versada en la materia evitaría aplicar un patrón de sustitución tan importante como la fracción -azúcar-heterociclo de D2 y sí reemplazaría el hidroxilo de D2 por los grupos sustituyentes de C10 divulgados en D2, sin motivación alguna?
- vi) los resultados que exhibe el compuesto de la presente invención no podrían ser predichos a partir de las enseñanzas generales de D1 y D2, y menos aún, la importancia de desarrollar compuestos que además de ser altamente activos como agentes procinéticos, presentan baja actividad como agentes antibacterianos.

En conclusión, la estructura específica del compuesto aquí reclamado no habría podido ser prevista por una persona medianamente versada en la materia a la luz de las enseñanzas de D1 y D2. Adicionalmente, nada en D1 y/o D2 proporciona sugerencias que lleven a la persona medianamente versada en la materia a esperar que el compuesto de la presente invención, con sus características estructurales específicas reclamadas, exhibiría tal actividad procinética sobre el receptor de motilina y tan baja actividad como agente antibacterial.

La única forma en que la persona medianamente versada en la materia podría haber llegado a todas estas conclusiones sería al aplicar un análisis en retrospectiva luego de analizar la presente invención. En conclusión, y teniendo en cuenta que según los lineamientos del Manual Andino de Patentes, 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 presentan un efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo¹, el compuesto aquí reivindicado reviste nivel inventivo.

¹ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.8.1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

4. Finalmente, deseo poner bajo su conocimiento que para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud, el privilegio de patente ha sido otorgado hasta el momento por parte de la Oficina de Patente de Europa.

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 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 la Examinadora en su examen de fondo han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

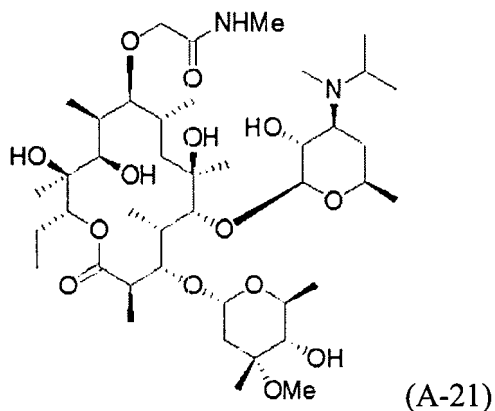
Anexo: Capítulo Reivindicatorio Modificado.

6

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Segundo Examen de Fondo)

1. Un compuesto con la siguiente estructura química:



y un esteroisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Reivindicación 1 y excipientes farmacéuticamente aceptables.
