

Clarke,

CC

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-078392- -00006-0000

Fecha: 2012-10-04 15:17:51
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 523 RESPUESTA

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 12

P-1266

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Re: Expediente No. 08.078.392

Solicitud de patente a nombre de **KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD.**

Yo, DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, actuando como apoderada e identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 A No. 86-53, piso 6, de la sociedad **KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD** domiciliada en Chiyoda-ku, Tpkyo Japón, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 12513 notificado por fijación en lista el 18 de julio de 2012, me permito manifestar:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo capítulo reivindicatorio que consta de 2 cláusulas dirigidas a la composición farmacéutica que contiene el ingrediente activo 2-amino-2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-1,3-propanodiol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con agentes terapéuticos seleccionados de un grupo específico, de acuerdo con lo establecido en la memoria descriptiva, específicamente lo reportado entre las páginas 14 y 15 de la descripción

Sobre este particular, nos permitimos manifestar que las modificaciones anteriormente mencionadas no amplían el alcance original de la invención y se dan con el ánimo de subsanar las objeciones de novedad, establecidas por el señor examinador en su concepto técnico del oficio No. 12513.

Teniendo en cuenta el concepto técnico emitido por el Señor Superintendente Delegado para la propiedad intelectual GianCarlo Marcenaro Jiménez a la doctora Ana Maria Castro Wey, que da alcance a las comunicaciones No. 09-001524 y 09-012566, no se presenta tasa adicional por reivindicaciones adicionales, toda vez que la solicitud solo tiene ahora 2 cláusulas y se presentó antes del 1 de enero de 2009.

2. Excepciones a la patentabilidad

En relación con la objeción planteada por el señor examinador, nos permitimos decir que con la cancelación de las reivindicaciones 5 y 6 queda totalmente superada dicha objeción.

3. Claridad

En relación con el título de la invención, se acepta la amable sugerencia del señor examinador. Entonces, el título será del siguiente tenor:

“Agente terapéutico para la enfermedad de inflamación del intestino que contienen como ingrediente activo derivado de 2-amino-1,3-propanediol”

En relación con las objeciones planteadas por el señor examinador, atentamente nos permitimos decir que con el nuevo capítulo reivindicatorio se superan dichas objeciones.

3. Novedad

El señor examinador argumenta que la solicitud en estudio carecería de novedad en vista de lo reportado en el documento D1 (US2004254222).

Sobre este particular, es deseo del solicitante dirigir la atención del señor examinador al artículo 16 de la Decisión 486 donde se establece que: “Una invención se considera nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida...”(El resaltado es nuestro).

Si de acuerdo con el espíritu de la norma legal indicada, la invención no se considera como nueva si está “comprendida” en el estado de la técnica, dicha norma se está refiriendo, naturalmente, a la totalidad del invento y no a alguno o a algunos de los componentes que hacen parte de la nueva solicitud.

En efecto, para que la invención pierda su calidad de novedosa, es claro que ella, TODA ELLA, ha de estar contenida en el “conjunto de conocimientos existentes que son aplicables al proceso industrial” como define el estado de la técnica el Tribunal de justicia del Acuerdo de Cartagena (Proceso No. 6-IP-89, sentencia de 31 de octubre de 1989, publicada en Jurisprudencia del Tribunal de Justicia del Acuerdo de Cartagena, Tomo 11, BID-INTAL, Buenos Aires, 1994, página 60).

Esto se conoce como NOVEDAD ABSOLUTA, de conformidad con lo cual para desvirtuar el requisito de novedad de una invención será necesario que lo reivindicado por la invención bajo estudio corresponda de forma total con lo revelado en un documento o anterioridad señalada, conclusión a la que se llega después de un análisis exhaustivo mediante una comparación entre el capítulo reivindicatorio de la invención en estudio y la divulgación citada por ese despacho como anterioridad.

Ahora bien, si un determinado elemento, condición o circunstancia de la nueva creación ya hace parte del estado de la técnica no quiere ello decir, desde luego, que la invención deba ser rechazada por carecer del requisito de novedad. No sin razón ha dicho el mencionado Tribunal: “hay que advertir que toda creación es en cierta forma, producto del estado de la técnica existente, en el sentido de que el inventor ha de tener en cuenta un conjunto de conocimientos técnicos que le permitan crear nuevos procedimientos aplicables a la industria” (Ibidem, páginas 53 y 54) (El subrayado es nuestro).

Por lo tanto y teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, como mínimo la novedad debe contemplar los siguientes aspectos:

-Que la invención en estudio esté contenida de forma **TOTAL** y **ABSOLUTA** en el documento que se menciona como anterioridad; y

-Que la invención en cuestión puede partir de conocimientos conocidos, caso en el cual habrá que hacer la comparación no de lo conocido sino de lo inédito y novedoso, teniendo que analizarse el valor agregado que aporta la invención con sus nuevas características al campo técnico al cual pertenece la solicitud en estudio.

Aplicando lo anterior al caso concreto, para que las razones que aduce ese despacho para desvirtuar la novedad fuesen ciertas, sería forzoso que se demostrara que la invención de mi mandante está comprendida en el estado de la técnica de forma TOTAL, lo cual no sucede toda vez que las características mostradas en el nuevo capítulo reivindicatorio modificado, especialmente en la reivindicación 1 no son enseñadas ni sugeridas por la anterioridad D1.

4. Nivel inventivo

El señor examinador indica en el folio 98 de su concepto técnico que: *“En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría al oxígeno como sustituyente de x de D2 en el compuesto de D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia, tal como el uso de combinaciones con compuestos usados para el tratamiento de desórdenes inflamatorio en el colon.”*

En este sentido, atentamente nos permitimos señalar que la presente invención se ha conseguido como resultado del hallazgo de un efecto notable, más de lo esperado, en el "2-amino-2-[4 - (3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil] etil-1, 3 - propanodiol clorhidrato (en lo sucesivo, KRP-203)" sobre la enfermedad inflamatoria del intestino.

Comparación de la presente invención con los documentos citados

El documento D1 describe un gran número de compuestos, si bien D1 divulga el compuesto de la presente invención, dentro del alcance de sus posibles sustituciones, también es cierto que D1 no enseña o sugiere el notable efecto del compuesto de la presente invención para la enfermedad inflamatoria del intestino

y por su parte, la anterioridad D2 no da a conocer el compuesto de la presente invención.

Efecto notable del of KRP-203

El KRP-203 demostró un efecto notable en comparación con otros inmunosupresores, tales como esteroides o el inhibidor de la calcineurina o medicinas representativos anti IBD tales como mesalazina o salazosulfapiridina. Tal efecto notable no se puede esperar ni derivar de manera evidente a partir de las enseñanzas de D1 y D2.

A fin de evaluar los Efectos de la composición de la presente invención, se utilizó un modelo de enfermedad que es la colitis inducida por sulfato sódico de dextrano en ratón.

El modelo de ratón inducido-(DSS) sulfato sódico de dextrano en el Ejemplo 1 de la descripción de la invención en estudio, es un modelo de enfermedad crónica de Crohn (o colitis ulcerosa). El KRP-203 podría mostrar un efecto superior inesperado en el modelo.

En efecto, como se muestra en la Figura 1, el FK506 en una dosis de 3 mg / kg no tiene un efecto en el modelo de DSS, pero tiene un efecto en una dosis de 10 mg / kg. Como se muestra en la Figura 2, el FK506 puede suprimir completamente el rechazo del injerto de piel en una dosis de 10 mg / kg, pero la dosis de 3 mg / kg no puede proporcionar un efecto de supresión suficiente. En consecuencia, el FK506 puede tener el mismo grado de efectos tanto en el modelo de DSS y el rechazo de injerto de piel.

En cuanto a KRP-203, como se muestra en la Figura 2, KRP-203 puede proporcionar un efecto de supresión insuficiente en el rechazo del injerto de piel en una dosis de 0,3 mg / kg, pero puede proporcionar un efecto en una dosis de 1 mg / kg. Sin embargo, el KRP-203, incluso en una dosis de 0,1 mg / kg puede proporcionar un efecto de supresión en el modelo de DSS, como se muestra en la figura 1. A saber, el KRP-203 puede proporcionar su eficacia en el modelo de DSS con una dosis diez veces menor que en el caso de un injerto de piel.

En consecuencia, se ha encontrado que **el KRP-203 tiene un efecto superior sobre la enfermedad crónica de Crohn (o colitis ulcerosa), que no se puede esperar sobre la base de los resultados de inmunosupresores comunes.** Estos hechos no se enseñan o sugieren en D1 ni D2, y en consecuencia, el efecto ventajoso de la presente invención no se puede esperar sobre la base de las descripciones de D1 y D2.

Efectos sobre la enfermedad intestinal inflamatoria grave (IBD)

El KRP-203 puede proporcionar su efecto en un modelo de ratón con colitis IL-10 por nocaout y un modelo de colitis por transferencia (CD4 + CD45RBhigh) en células SCID/T que sirven como modelos animal IBD. Los agentes terapéuticos IBD conocidos tales como y salazosulfapiridina, mesalazina, los

inmunosupresores conocidos tales como ciclosporina, esteroides, y similares no proporcionan suficientes efectos terapéuticos en estos modelos. En consecuencia, se ha encontrado sorprendentemente el efecto de KRP-203 en estos modelos. D1 y D2 no enseñan o sugieren que KRP-203 tengan su efecto en la IBD grave, y en consecuencia, el efecto ventajoso de la presente invención no se puede esperar sobre la base de las descripciones de D1 y D2.

Con respecto al efecto en el modelo de ratón de colitis de IL-10 knock-out, por favor refiérase al Ejemplo 3 en los párrafos [0043] a [0045] de la especificación. El modelo es el modelo animal de la enfermedad de Crohn grave (Gastroenterology, 123: 1527-1542 (2002)), en la que la mesalazina no demuestren su eficacia (véase la figura 10, Gastroenterology, 128: 1243-1257 (2005)). Se debe señalar que en el documento el compuesto "mesalamina" es el mismo compuesto que "mesalazina". En contraste, el KRP-203 puede mostrar su efecto con una dosis baja de 0,1 mg / kg como se aprecia en el Ejemplo 3 de la Especificación.

La Figura 3 muestra los resultados de los puntajes patológicos con el fin de comparar los efectos del KRP-203 y la salazosulfapiridina (SASP) en el modelo de ratón knock-out IL-10.

Como se ve claramente en la Figura 3, en el modelo de ratón IL-10 por knock-out la SASP no tiene ningún efecto significativo incluso en una dosis de 100 mg / kg, mientras que KRP-203 tiene un efecto significativo en una dosis de 0,1 mg / kg.

Aunado a lo anterior, la Figura 4 muestra el efecto del KRP-203 sobre el modelo de colitis por transferencia de (CD4+CD45RB^{high}) sobre células SCID/T que sirve como otro modelo animal de IBD severa. En este experimento, la preparación de los animales de transferencia de células y la evaluación de propiedades medicinales se llevaron a cabo de acuerdo con los métodos descritos en el artículo "K. Uraushihara et al., The Journal of Immunology, 2003, 171: 708-716."

Como se ve claramente en la Figura 5, un esteroide (prednisolona) y otros inmunosupresores (ciclosporina) tuvieron un efecto débil, y no mostraron efectos significativos de supresión incluso en una alta dosificación. En contraste, como se muestra en la Figura 4, el KRP-203 podría proporcionar su efecto significativo en una dosis de 0,1 mg / kg o mayor.

El efecto del KRP-203 en la IBD grave como se describió anteriormente no se enseña o sugiere en D1 ni D2, y se cree que es un "efecto significativo inesperado."

Así las cosas, resulta claro que el KRP-203 puede proporcionar resultados significativos inesperados sobre la IBD comparado con el arte previo, Preferiblemente sobre la enfermedad de “Crohn” (o colitis ulcerativa). En consecuencia, la invención reivindicada tiene nivel inventivo y por lo tanto la objeción con respecto de la carencia de nivel inventivo se debe retirar.

Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese despacho, atentamente solicitamos se conceda el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio o si el señor examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención, rogamos expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo-, 35 y 59 del Código Contencioso Administrativo que señala que: “habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión que será motivada al menos en forma sumaria si afecta a particulares” y “(..) deberá proferirse la decisión definitiva. Esta se motivará en sus aspectos de hecho y de derecho, y en los de conveniencia si es el caso”, respectivamente (El subrayado es nuestro).

En consecuencia, solicitamos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional.

Señor Superintendente,



DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN
C.C. 41.654.882 de Bogotá
T.P. 20824 del C.S.J.
notificaciones@clarkemodet.com.co

ANEXO 1

**Figuras 1 a 4 que muestran los efectos de KRP-203 y FK506
(inmunosupresor) en el modelo DSS**

Figura 1 Efectos de KRP-203 y FK506 (inmunosupresor) en el modelo DSS

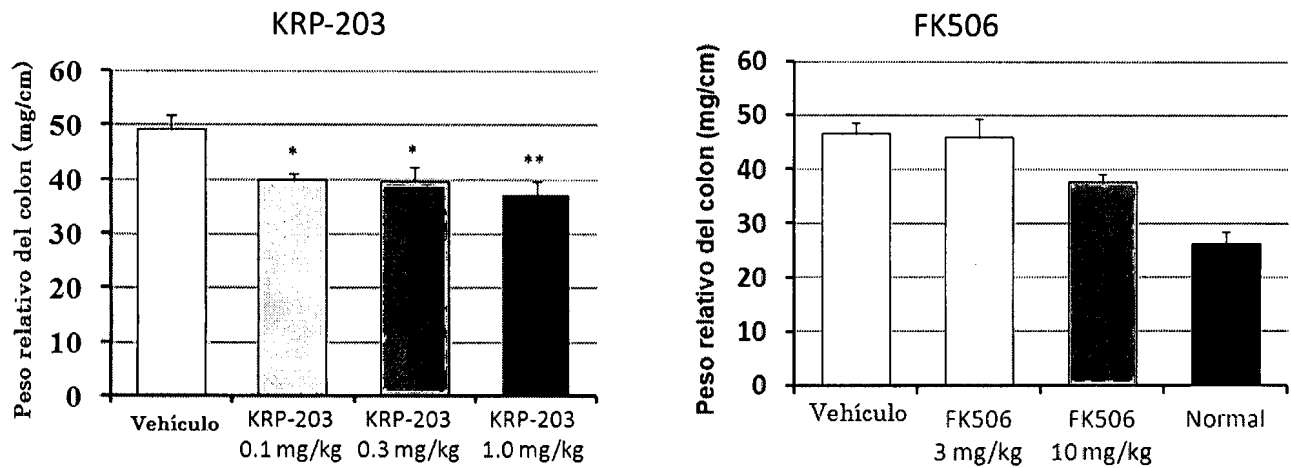


Figura 2 Efectos de KRP-203 y FK506 en el rechazo de injertos de piel de rata

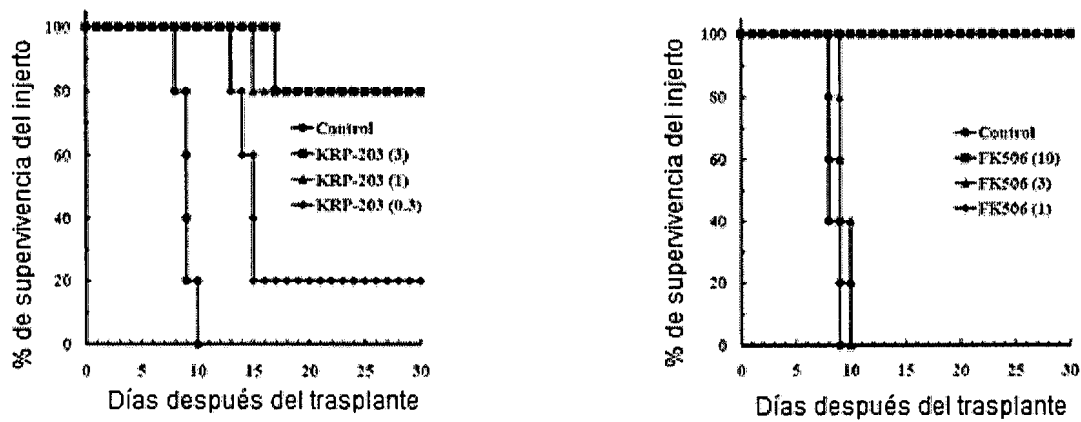
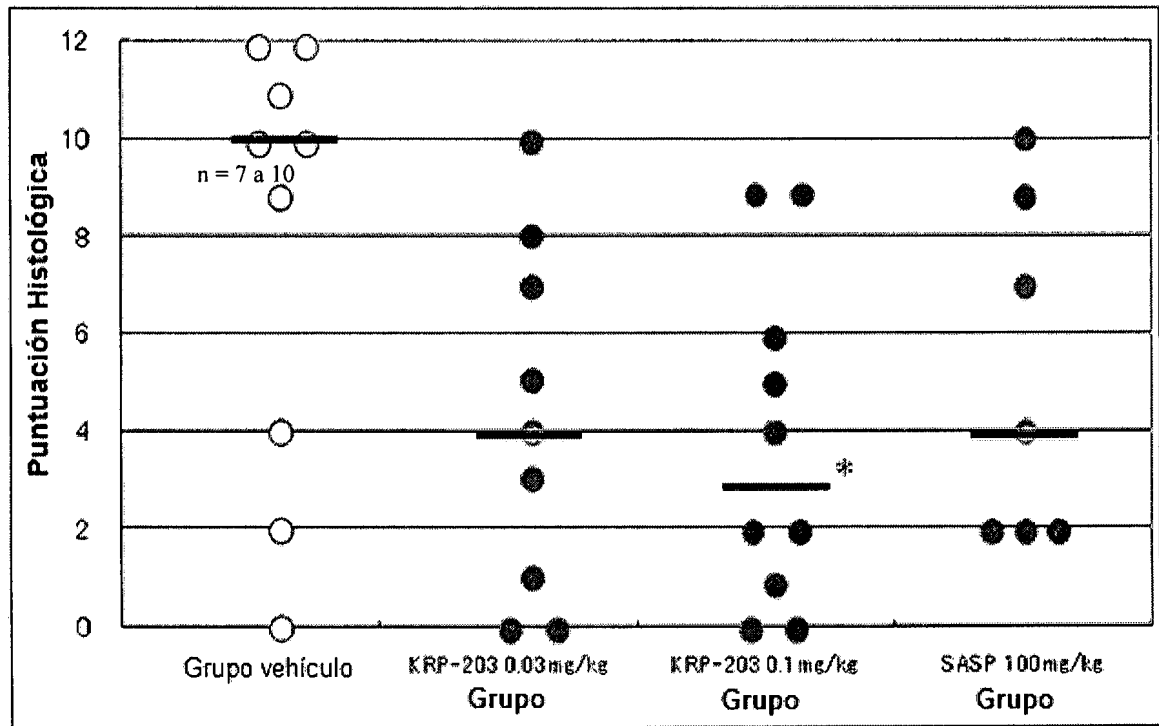


Figura 3



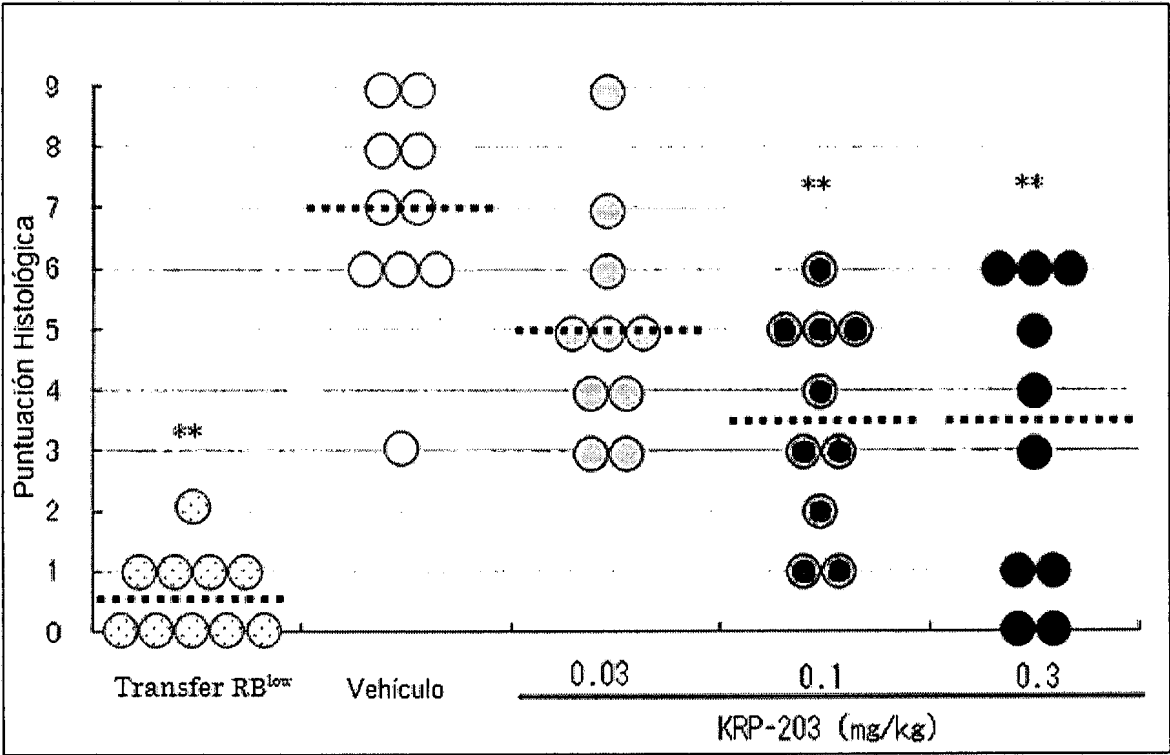
Se presentan las puntuaciones histológicas de los animales enteros y la mediana de cada grupo.

*: $p < 0.05$ KRP-203 0.1 mg/kg grupo vs grupo vehículo (Prueba no paramétrica de Dunnett)

KRP-203 0.03 mg/kg grupo vs grupo vehículo (Prueba no paramétrica de Dunnett) No significativo

SASP 100 mg/kg grupo vs grupo vehículo (Prueba Mann-Whitney) No significativa.

Figura 4



Mediana (.....) (N = 10)

Grupo vehículo vs grupo transfer RB^{low} (Prueba Wilcoxon (Mann-Whitney) Significativo**

Grupo vehículo vs grupo KRP-203 (0.03 mg/kg) (Prueba no paramétrica de Dunnett) No significativo

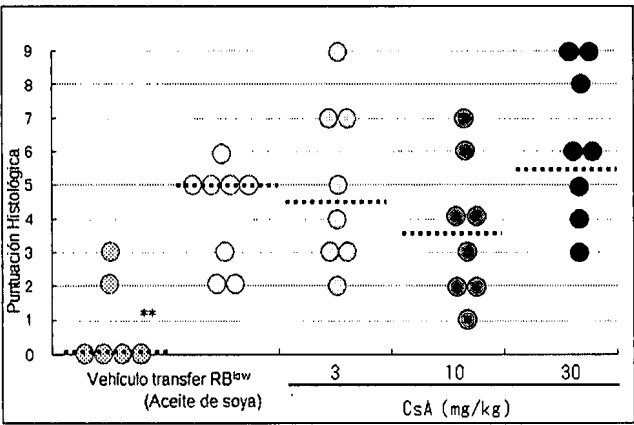
Grupo vehículo vs grupo KRP-203 (0.1 mg/kg) (Prueba no paramétrica de Dunnett) Significativo **

Grupo vehículo vs grupo KRP-203 (0.3 mg/kg) (Prueba no paramétrica de Dunnett) Significativo**

**; $p < 0.01$

Figura 5

1) Efecto de ciclosporina



Mediana (.....) (N = 6 a 8)

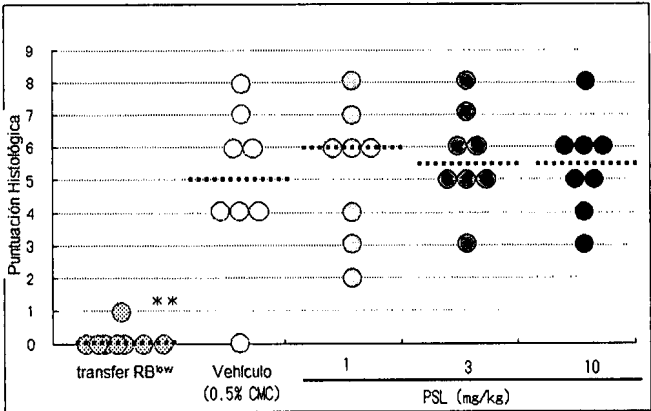
Grupo vehículo vs. Grupo transfer RB^{low} (Prueba Wilcoxon (Mann-Whitney))

Significativa **

Grupo vehículo vs grupo CsA (3 mg/kg) (Prueba no paramétrica de Dunnett) No significativa

Figura 6

(2) Efecto de la prednisolona



Mediana (.....) (N = 8)

Grupo vehículo vs grupo transfer RB^{low} (Prueba Wilcoxon (Mann-Whitney)) Significativa **

Grupo vehículo vs grupo PSL (1 mg/kg) (Prueba no paramétrica de Dunnett) No significativa

Grupo vehículo vs grupo CsA (10 mg/kg) (prueba no paramétrica de Dunnett) No significativa

Grupo vehículo vs grupo PSL (3 mg/kg) (prueba no paramétrica de Dunnett) No significativa

Grupo vehículo vs grupo CsA (30 mg/kg) (prueba no paramétrica de Dunnett) No significativa

Grupo vehículo vs grupo PSL (10 mg/kg) (prueba no paramétrica de Dunnett) No significativa

**; $p < 0.01$

**; $p < 0.01$

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para una enfermedad inflamatoria del intestino que contiene, 2-amino-2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil] etil-1,3-propanodiol, o un clorhidrato, bromhidrato, acetato, trifluoroacetato, metanosulfonato, citrato o tartrato o hidrato del mismo en combinación con uno o más agentes terapéuticos para una enfermedad inflamatoria del intestino, seleccionado del grupo que consiste de la mesalazina, olsalazina, sulfasalazina, balsalazida, hidrocortisona, metilprednisolona, budesonida, betametasona fosfato, azatioprina, 6-mercaptopurina, ciclosporina, tacrolimus, anti-TNF- α anticuerpos y anti-integrina $\alpha 4$ de anticuerpos.
2. La composición farmacéutica para una enfermedad inflamatoria del intestino de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque el agente terapéutico o profiláctico contiene 2-amino-2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil] etil-1,3-propanodiol clorhidrato.

MA

El proyecto de modificación en Colombia es como sigue:

1. Una composición farmacéutica para una enfermedad inflamatoria del intestino que contiene, 2-amino-2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil] etil-1,3-propanodiol, o un clorhidrato, bromhidrato, acetato, trifluoroacetato, metanosulfonato, citrato o tartrato o hidrato del mismo en combinación **con uno o más** agentes terapéuticos para una enfermedad inflamatoria del intestino, seleccionado del grupo que consiste de la mesalazina, olsalazina, sulfasalazina, balsalazida, hidrocortisona, metilprednisolona, budesonida, betametasona fosfato, azatioprina, 6-mercaptopurina, ciclosporina, tacrolimus, anti-TNF- α anticuerpos y anti-integrina $\alpha 4$ de anticuerpos

2. La composición farmacéutica para una enfermedad inflamatoria del intestino de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el agente terapéutico o profiláctico contiene 2-amino-2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil] etil-1,3-propanodiol clorhidrato.