

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Carlos R. Olarte
Juan G. Mourc

Alexander Agudelo
Carlos A. Parra
Juan F. Acosta
Andrés Boscón

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-252726-00004-0000

Fecha: 2014-07-03 16:27:30 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 449 RESPUESOPOSICI Folios: 8

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Catalina Amaya
Laura M. Escobar
Lorena Andrade
Sergio Arboleda
Carolina Celis
Catalina Jiménez
Daniela González
David A. Ramírez
Ivonne M. Sierra

Medellín
María C. Múnera
Eddie Manotas
Adrián Santamaría

Barranquilla
Gina De Echecona

Re: Expediente No. 13-252.726

Solicitud de patente de invención titulada: “COMBINACIÓN DE UN INHIBIDOR DE CINASA DE FOSFATIDIL-INOSITOL-3 (PI3K) Y UN INHIBIDOR DE mTOR”

Solicitante: NOVARTIS AG.

Nuestra Ref.: P2013/000174

RESPUESTA A LA OPOSICIÓN NOTIFICADA MEDIANTE OFICIO No 3939,
POR FIJACIÓN EN LISTA No. 014 DE FECHA 08 DE ABRIL DE 2014

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad de la solicitante, me permito manifestar lo siguiente dentro del plazo previsto en el artículo 43 de la Decisión 486, ante la oposición interpuesta por el doctor Tito Noé Parra Murillo, actuando como apoderado de la sociedad LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO S.A. LAFRANCOL S.A.S

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 presentado al momento de radicar la presente solicitud.

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

- se eliminan las Reivindicaciones 1-15;
- se agregan las nuevas Reivindicaciones 1 y 2, que encuentran soporte en el alcance de las antiguas Reivindicaciones 2 y 3.

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 Opositor señala que la presente solicitud no puede ser patentada debido a que las reivindicaciones hacen referencia a métodos de tratamiento.

De igual manera, el Opositor sostiene que la solicitud de la referencia incumple los requisitos de Novedad, Nivel Inventivo y Aplicación Industrial. Específicamente, el Opositor argumenta que las combinaciones farmacéuticas que comprenden un compuesto inhibidor de cinasa de fosfatidil-inositol-3 (PIK3), que sea un derivado de 2-carboxamidacicloamino-urea, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y cuando menos un inhibidor del objetivo de rapamicina de mamífero (mTOR), que son útiles en el tratamiento de enfermedades proliferativas no pueden ser susceptibles de recibir un beneficio de patente, ya estas moléculas se encuentran plenamente identificadas en el sector farmacéutico. Asimismo, el Opositor señala que los agentes tales como el sirolimus, el tacrolimus, entre otras se encuentran ampliamente descritas en la literatura (The Merck Index), y adicionalmente, el activo sirolimus/rapamicina ha sido patentado previamente (DE2347682 y US3929992) mientras que el tacrolimus ha sido protegido por la patente EO184162. El Opositor también señala que las combinaciones de productos conocidos y su variación no pueden ser consideradas invenciones, por lo tanto no pueden ser patentadas.

Adicionalmente, el Opositor argumenta que un efecto sinérgico nuevo no se considera inventivo, ya que puede ser obvio para la persona medianamente versada en la materia. El Opositor cita el texto “Pautas para el examen de patentes farmacéuticas”¹, y concluye que las combinaciones deben ser consideradas como un descubrimiento inherente de la investigación clínica y médica, por consiguiente, materia no patentable.

¹ Correa, Carlos. *Pautas para el examen de patentes farmacéuticas. Una perspectiva desde la Salud Pública*. Universidad de Buenos Aires. 2008. Páginas 8, 19 y 20

Finalmente, el Opositor sostiene que las patentes WO2010/029082 (D1), WO2010/049481 (D2), WO2004/096797 (D4), y los artículos “Dual inhibition of PI3Kalpha and mTOR as an alternative treatment for Kaposi’s sarcoma”² (D3) y “NVP-BEZ235, a dual PI3K/mTOR inhibitor, prevents PI3K signaling and inhibits the growth of cancer cells with activating PI3K mutations”³ (D5) afectan la novedad y el nivel inventivo de la presente invención.

b- En primer lugar, vale la pena mencionar que el Opositor no brinda argumento o motivación alguna que fundamente o sustente cómo los documentos citados afectan la patentabilidad de la presente solicitud. Sin embargo y a pesar de ello, me permito expresar lo siguiente:

i) El Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en especial la nueva Reivindicación 1, ahora reclama una combinación farmacéutica que comprende:

a- el compuesto 1-({4-metil-5-[2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il}-amida) de 2-amida del ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

b- al menos un inhibidor de mTOR que se selecciona entre everolimus (RAD001), temsirolimus (CCI-779), zotarolimus (ABT578), SAR543, deferolimus (AP23573/ MK-8669), AP23841, KU-0063794, INK-128, EX2044, EX3855, EX7518, AZD08055, OSI-027, WYE-125132, XL765, NV-128, WYE-125132, y EM101/LY303511 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Como es evidente, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto ahora reclama una combinación caracterizada por contener a un compuesto específico (compuesto 1-({4-metil-5-[2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il}-amida) de 2-amida del ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico, junto con otro ingrediente que actúa como agente inmunosupresor, la cual es plenamente susceptible de patentarse debido a que la presente solicitud NO reclama materia que no sea patentable de acuerdo con los lineamientos de la Decisión 486.

Del mismo modo, me permito aclararle al Opositor que la presente invención busca reclamar una combinación farmacéutica novedosa e inventiva que comprende un compuesto inhibidor de la PI3K y un inhibidor de mTOR, ante la cual las patentes mencionadas DE2347682, US3929992 y

² Chaisuparat Risa et.al, *Cancer Research*, 2008, vol. 68, no. 20, págs. 8361-8368

³ V. Serra et.al, *Cancer Research*, 2008, vol. 68, no. 19, págs. 8022-8030

EP184162 no representan una afectación válida, ya que éstas reclaman compuestos individualmente sin sugerir o proponer una combinación de los mismos, con la expectativa de obtener algún resultado terapéutico, como el que se obtiene a través de la combinación de la presente solicitud.

Dicha combinación farmacéutica, de acuerdo con los lineamientos de la guía para el examen de solicitudes de patente de invención y modelo de utilidad de la SIC, resulta susceptible de ser patentada, toda vez que dicho instructivo reconoce como invención a los productos relacionados con combinaciones, ya que establece que las reivindicaciones de producto comprenden composiciones⁴. Asimismo, la Guía de la SIC también establece que las características técnicas de la combinación deben producir un efecto técnico nuevo (es decir, mayor que la suma de los efectos técnicos de las características individuales) para que el nivel inventivo de dicha combinación sea reconocido, y además considera irrelevante si cada componente individual es total o parcialmente conocido⁵.

ii) Ahora bien, respecto a la novedad de la presente invención, debo resaltar que a pesar que D1 revela al inhibidor de PI3K de la presente solicitud en combinación con un agente inmunosupresor como FK-506 y rapamicina, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto NO reclama a dichos agentes inmunosupresores dentro de la combinación farmacéutica preferida. De igual manera D2-D5 no hacen referencia o sugerencia alguna relacionada con el inhibidor de PI3K aquí reclamado.

En este punto vale la pena recordar que para fundamentar una afectación válida contra la novedad de una invención, **el arte previo debe divulgar explícitamente todas y cada una de las características de dicha invención**. Es más, el Tribunal Andino de Justicia (TAJ) ha determinado que para establecer una objeción válida contra la novedad, la divulgación del arte previo debe ser lo suficientemente detallada para que una persona versada en la materia pueda usar dicha información para reproducir y explotar la invención⁶. En el presente caso, resulta evidente a la luz de lo anteriormente expuesto, que el arte previo no divulga o describe explícitamente y sin ambigüedades las características de las combinaciones aquí reclamadas (en cuanto a sus componentes activos). Por lo tanto, la materia reclamada en la nueva

⁴ SIC, Guía para el examen de solicitudes de patente de invención y modelo de utilidad, 2012, sección 2.6.3.1 (disponible en http://api.sic.gov.co/Documentos/Guia_Examen_Patentes.pdf)

⁵ Ibídem sección 2.13.7.2

⁶ Proceso 06-IP-89 (<http://intranet.comunidadandina.org/Documentos/Procesos/209-IP-2005.doc>); y Proceso 36-IP-2004 (<http://www.notinct.com.co/serverfiles/servicios/archivos/30jul04/ca36-04.htm>)

Reivindicación 1 de la presente solicitud es diferente de la materia divulgada en D1-D5 y, por ende, novedosa.

iii) Respecto al nivel inventivo de la presente solicitud, me permito expresar que D1 enseña un grupo de compuestos de fórmula (I-A), en los cuales R^1 es $-C(CH_3)_2CF_3$, $-C(CD_3)_3$, 1-metilciclopropilo, y R^3 es metilo (página 16, líneas 1-24), que están estrechamente relacionados con el compuesto de la presente invención. Sin embargo, D1 divulga más de 70 compuestos activos que tienen una mayor afinidad (Compuesto 35, pág. 129), depuración metabólica *in vitro* (Compuesto 61, pág. 134), e inhibición de los mutantes alfa de la PI3K (Compuesto 61, pág. 136), lo que hace que D1 no sugiera una preferencia particular hacia el compuesto reclamado en la presente solicitud.

Adicionalmente, es un hecho relevante que D1 no enseñe alguna característica anticancerígena de los inhibidores de la PI3K cuando se combinan con un inhibidor de mTOR, tal y como sucede con la invención aquí reclamada, debido a que este hecho no motivaría a una persona medianamente versada en la materia a esperar que, mediante la combinación de los agentes mencionados anteriormente, se pueda lograr un efecto terapéutico como el que aquí se reclama.

Del mismo modo, D2 sugiere que una combinación de un inhibidor de PI3K con un inhibidor de mTOR resulta atractiva para el tratamiento de desórdenes proliferativos, en donde el inhibidor de mTOR se selecciona entre CCI-779, ABT578, SAR543, ascomicina, AP23573, AP23841, KU-0063794, INK-128, EX2044, EX3855, EX7518, AZD8055, y OSI027, (pág. 2, párrafo 7), los cuales están comprendidos en la presente solicitud. D2 además enseña que sirolimus y/o everolimus son los inhibidores preferidos de mTOR (pág. 10, párrafo 3) y muestra un estudio llevado a cabo en células BT-747 de cáncer de mama tal y como se presente en la invención aquí reclamada (Ejemplo 1).

No obstante, D2 no enseña ningún resultado asociado con dicho estudio, y los inhibidores de PI3K comprendidos en dicho documento no están relacionados estructuralmente con el inhibidor de PI3K de la presente solicitud. Ante esto, una persona medianamente versada en la materia no vería algún indicio que le permitiese predecir la actividad inherente a la combinación reclamada en esta invención y se vería obligada a desarrollar experimentación adicional.

Ahora bien, frente a D3-D5, estos documentos hacen divulgaciones generales y comunes dentro del estado de la técnica, por lo que ninguna de estas anterioridades se refiere o sugiere la combinación aquí reclamada. Particularmente, me permito resaltar que:

- D3 revela un estudio de la eficiencia de una combinación que comprende al compuesto PI-103 (estructuralmente relacionado con los compuestos divulgados en D2) y rapamicina, que no está relacionada con la materia reclamada en la presente solicitud;
- D4 enseña inhibidores de PI3K que no están relacionados estructuralmente con los compuestos de la presente invención y no sugiere una combinación que comprenda dichos compuestos junto con un inhibidor de mTOR, lo cual motivaría a la persona medianamente versada en la materia a obtener un producto diferente al que se reclama por medio de la presente solicitud;
- D5 divulga un estudio realizado con una molécula denominada NVP-BEZ235 que es un inhibidor dual de PI3K/mTOR, y el cual no se asemeja al inhibidor de PI3K de la presente invención. Es más, D5 no sugiere o comprende una combinación de dicha molécula con otro compuesto activo.

De acuerdo con lo anterior, y para respaldar mis afirmaciones, me permito indicar que los documentos D4-D5 fueron catalogados en el Reporte Internacional de Búsqueda como de categoría "A", lo que significa que dichos documentos simplemente hacen parte del estado general de la técnica, pero no poseen mayor relevancia frente a la materia reclamada.

En este punto vale la pena señalar que el Manual Andino de Patentes establece que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando los compuestos tienen una **estructura inesperada** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) y **cuando presentan un efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**⁷. De acuerdo a estos lineamientos, la actividad antiproliferativa que posee la combinación aquí reclamada, así como la composición de la misma, resulta impredecible a partir de D1-D5, lo cual constituye un **signo indiscutible** del nivel inventivo de la materia reclamada en la presente invención.

En conclusión, a partir de las enseñanzas de D1-D5, una persona medianamente versada en la materia no hubiera podido llegar a las combinaciones de la presente invención, con las

⁷ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.8.1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

JS

características estructurales aquí descritas, ni mucho menos esperar una actividad antiploriferativa como en la presente invención.

3. Así las cosas, considero que las observaciones presentadas por el Opositor han sido superadas y solicito respetuosamente se proceda con el examen de fondo de la presente invención.

Atentamente,


CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexo:Capitulo Reivindicatorio Modificado



CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Modificaciones Voluntarias)

1. Una combinación farmacéutica, que comprende:
 - a- el compuesto 1-({4-metil-5-[2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il}-amida) de 2-amida del ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y
 - b- al menos un inhibidor de mTOR que se selecciona entre everolimus (RAD001), temsirolimus (CCI-779), zotarolimus (ABT578), SAR543, deferolimus (AP23573/ MK-8669), AP23841, KU-0063794, INK-128, EX2044, EX3855, EX7518, AZD08055, OSI-027, WYE-125132, XL765, NV-128, WYE-125132, y EM101/LY303511 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
2. Una combinación farmacéutica acuerdo con la Reivindicación 1, en donde el inhibidor de mTOR es everolimus (RAD001) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
