

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-252726- -00006-0000

Fecha: 2015-03-03 14:14:21 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 14

Carlos R. Olarte
Juan G. Mour

Alexander Agudel
Carlos A. Pan
Juan F. Acos
Andrés Rincó
Mónica Guevar
Andrés Alvarad
Maria C. Calderó
Mauricio Ávi
José J. Dangon
Gina Cácer
Isabella Herre
Zaava Rav
Alejandro Mou
Miguel F. Porr
Catalina Amay
Laura M. Escob
Lorena Andrac
Sergio Arbolec
Catalina Jiménez
Daniela Gonzál
Maritza Sier
Gina A. Ari
Guillermo Par

Medell
María C. Múnc
Eddie Manot
Adrián Santamar
Camilo A. Bern

Barranquil
Gina de Echeor

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente N° 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 AL OFICIO No. 14974, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 049,
DE FECHA 9 DE DICIEMBRE DE 2014
(PRIMER 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 de prórroga 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 el Capítulo Reivindicatorio radicado el 3 de julio de 2014, que de acuerdo con el punto 3 del examen de fondo no fueron aceptadas porque no se pagó la tasa efectiva. El Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios respecto a las reivindicaciones originalmente presentadas, como quiera que las modificaciones voluntarias no fueron aceptadas:

- se eliminaron las Reivindicaciones 1 a 15;
- se incluyó la Reivindicación 1, la cual reclama una combinación específica del 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 un inhibidor de mTOR que es everolimus (RAD001), o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo, la cual encuentra soporte en las Reivindicaciones 2 y 3 originalmente radicadas.

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

2. a- La Examinadora argumenta que las Reivindicaciones 4 y 6 a 15 reclaman materia no patentable.

b- Considero superada la anterior objeción, en tanto las Reivindicaciones 4 y 6 a 15 originalmente presentadas fueron eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado presentado el 3 de julio de 2014 en respuesta a la oposición de LAFRANCOL S.A.S, y las cuales tampoco se encuentran en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto al presente memorial.

En vista de lo anterior, me permito llamar la atención de la Examinadora sobre el hecho que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto reclama específicamente en su única reivindicación (la Reivindicación 1) una combinación farmacéutica que comprende: (a) un 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) un inhibidor de mTOR que es everolimus (RAD001), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En consecuencia, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto evidentemente reclama materia patentable únicamente.

3. a- La Examinadora eleva las siguientes objeciones acerca de la claridad de las reivindicaciones como se presentaron originalmente el 24 de octubre de 2013:

- las Reivindicaciones 1 a 3 se refieren a la combinación de dos compuestos diferentes. Sin embargo, dicha combinación no hace referencia a un producto como tal, por lo cual podría ser considerada como un método de tratamiento el cual no es patentable y carece de aplicación industrial, ya que los componentes pueden ser administrados por separado. La Examinadora sugiere modificar las reivindicaciones para que reclamen productos patentables;

- la Reivindicación 5 no es clara ni concisa y tampoco se encuentra completamente soportada en el Capítulo Descriptivo, dado que reclama una composición que comprende un compuesto de fórmula (A) y al menos un inhibidor de mTOR, sin identificar claramente los compuestos de la Fórmula (A) incluidos no los inhibidores de mTOR. Adicionalmente, en el Capítulo Descriptivo no se ilustra ninguna composición que cumpla con las características mencionadas y que pueda servir como soporte a la materia reclamada. El Capítulo Descriptivo solo presenta la administración secuencial de dos composiciones diferentes, una que comprende el compuesto 1-({4-metil-5-[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 y otra que comprende un inhibidor de mTOR que es everolimus. La Examinadora sugiere limitar las reivindicaciones de tal modo que tengan soporte en el Capítulo Descriptivo. La Examinadora también llama la atención sobre el hecho que una composición debe ser caracterizada por sus componentes y las proporciones de éstos;
- las Reivindicaciones 3 y 8 tampoco son claras ni concisas, ya que se refieren a los inhibidores de mTOR mediante la expresión “*derivados/análogos de rapamicina tales como*”, lo cual se puede interpretar como que se mencionan tan solo algunos ejemplos, pero que se pueden incluir más compuestos en la lista y esto hace que el alcance de la presente invención sea imposible de determinar.

b- i) En primer lugar, me permito llamar la atención de la Examinadora sobre la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en el cual, y como se explicó en los numerales 1 y 2.b. del presente memorial, se reclama específicamente una combinación específica del 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 un inhibidor de mTOR que es everolimus (RAD001), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Así, y de acuerdo con las amables sugerencias de la Examinadora, se limitó la naturaleza del compuesto de Fórmula (A) al 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 y el inhibidor de mTOR a everolimus, por lo que considero respetuosamente que el nuevo y limitado alcance reclamado en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto es completamente claro para cualquier persona medianamente versada en la materia y supera las objeciones de falta de claridad y concisión elevadas por la Examinadora.

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Adicionalmente, todas las objeciones relacionadas con expresiones particulares como “*derivados/análogos de rapamicina tales como*” y respecto a las antiguas Reivindicaciones 2, 3, 5 y 8, las considero superadas.

ii) Ahora bien, respecto a la falta de soporte de la materia reivindicada, y con el único fin de que no queden dudas respecto a la materia divulgada en el Capítulo Descriptivo, me permito a continuación explicar los ejemplos allí ilustrados en los cuales la nueva Reivindicación 1 encuentra completo soporte.

Los Ejemplos 2 a 5 enseñan la **combinación concomitante** de los compuestos 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 (nombrado Compuesto I) y everolimus (RAD001) la cual fue probada en diferentes modelos y líneas celulares, así:

- **Ejemplo 2:** combinación probada en el modelo de células SKBR-3 de cáncer de mama humano, en donde **los compuestos se administraron al mismo tiempo** en dicha línea celular;
- **Ejemplo 3:** combinación probada en el modelo de células BT-474 de cáncer de mama, en donde se probó el **tratamiento concomitante** del Compuesto I y RAD001 en dicha línea celular;
- **Ejemplo 4:** se probó el efecto de la **administración concomitante** del Compuesto I y RAD001 en el modelo de células T47-D de cáncer de mama humano;
- **Ejemplo 5:** la combinación de los mismos compuestos fue probada en el modelo de células ZR-75-1 de cáncer de mama humano, en donde la intención era determinar el efecto del **tratamiento concomitante** de ambos compuestos.

Como se evidencia del análisis de los ejemplos ilustrados en el Capítulo Descriptivo, la Examinadora se equivoca, respetuosamente, al afirmar que la materia divulgada corresponde a la administración secuencial de los compuestos, puesto que como es evidente, se probó la administración concomitante de dichos compuestos en modelos *in vitro*. Adicionalmente, los compuestos probados en los ejemplos señalados corresponde a los compuestos ahora reclamados en la combinación de la Reivindicación 1 del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Teniendo en cuenta lo anterior, es claro que la nueva Reivindicación 1 reclama materia patentable correspondiente a una composición farmacéutica caracterizada porque comprende esencialmente la combinación de los compuestos Compuesto I y RAD001, es decir, corresponde a un producto, la cual está enteramente soportada en el Capítulo Descriptivo como se demostró anteriormente.

iii) Finalmente, y respecto a la amable sugerencia de la Examinadora sobre el hecho que una composición farmacéutica se debe caracterizar por sus componentes y las proporciones de éstos, me permito llamar su atención sobre el hecho que las reivindicaciones no deben incluir elementos **no esenciales**, sino por el contrario, solamente aquellas características técnicas que distinguen la materia reclamada del arte previo. En el presente caso, los elementos estructurales esenciales de la combinación reclamada en la Reivindicación 1 corresponden al Compuesto I y el compuesto RAD001, por lo que los excipientes que sean necesarios para su administración o sus proporciones corresponden a elementos técnicos no esenciales. En otras palabras, el concepto inventivo novedoso e inventivo de la presente invención corresponde a proporcionar una combinación de los compuestos 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 (nombrado Compuesto I) y everolimus (RAD001), sin importar los excipientes específicos o incluso, las cantidades de los mismos.

De hecho, incluir elementos específicos **no esenciales** en las reivindicaciones, tales como los otros componentes de una combinación y sus proporciones limitaría injustamente el derecho del inventor a reclamar el alcance completo del concepto inventivo desarrollado. En el presente caso, la patentabilidad de la combinación reclamada en la Reivindicación 1 recae únicamente en la novedad y nivel inventivo de dicha combinación particular de principios activos que se encuentran en la Reivindicación 1, más no en las composiciones como tal y mucho menos en los ingredientes específicos que puedan contener y sus cantidades.

Teniendo en cuenta lo expuesto anteriormente, y la limitación estricta de la materia reclamada que se ha hecho en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, considero respetuosamente que éste cumple con los requisitos de claridad y concisión establecidos en la Decisión 486, y a la luz del Manual Andino de Patentes (MAP) y la Guía de la SIC, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia comprender inequívocamente el alcance de la materia reclamada.

4. a- La Examinadora señala que la presente invención carece de novedad a la luz de la solicitud de patente WO2010/029082 (D1).

OLARTEMOURE

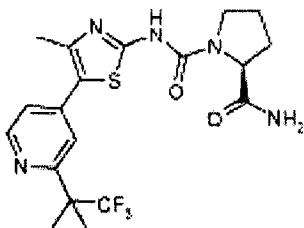
OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

La Examinadora argumenta que D1 describe una combinación de un compuesto de Formula (I), en particular el Ejemplo 15, pág. 55, y un agente inmunosupresor que puede ser FK-506 y rapamicina (líneas 28-32 pág. 38), las cuales, en el criterio de la Examinadora anticipan por completo la Reivindicación 1 de la presente invención.

b- En primer lugar, me permito llamar nuevamente la atención de la Examinadora sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto al presente memorial, en el que se ha limitado el alcance de la Reivindicación 1 únicamente a la combinación de los compuestos 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 (nombrado Compuesto I) y everolimus (RAD001).

En este sentido y considerando que D1 también fue citado por la sociedad Opositora (LAFRANCOL S.A.S), me permito recordar que D1 describe compuestos de Formula (I) los cuales pueden combinarse con diferentes agentes que pueden ser para las enfermedades inflamatorias, el tratamiento para la osteoartritis, agentes antivirales o antisepsia, agentes del SNC, fármacos anti-Alzheimer, y anosteoporosis o agentes inmunosupresores, en donde el agente inmunosupresor se selecciona de FK-506 y rapamicina. Así, el Ejemplo 15 de D1 ilustra la síntesis del 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:

Example 15: (S)-Pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-amide 1-({4-methyl-5-[2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimethyl-ethyl)-pyridin-4-yl]-thiazol-2-yl}-amide)



y el párrafo citado por la Examinadora señala las diferentes formas farmacéuticas en las que se pueden administrar los compuestos de Fórmula (I) allí divulgados. La pagina 37 de D1, en sus líneas 1 a 32 enseña las diferentes combinaciones que se pueden lograr entre los compuestos de la Fórmula (I), materia de D1, y otros agentes, por ejemplo, las líneas 11 a 14 de la página 37 señalan la combinación con antivirales:

The invention provides in a further aspect a combination comprising a compound of formula (I) and an antiviral agent and/or an antiseptis compound. Such antiviral agent may be selected from the group consisting of Viracept, AZT, acyclovir and famciclovir. Such antiseptis compound may be selected from the group consisting of Valant.

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Las líneas 16 a 21 mencionan la combinación de los compuestos de Fórmula (I) con uno o más agentes activos sobre el sistema nervioso central:

The invention provides in a further aspect a combination comprising a compound of formula (I) and one or more agents selected from the group consisting of CNS agents such as antidepressants (sertraline), anti-Parkinsonian drugs (such as deprenyl, L-dopa, Requip, Mirapex; MAOB inhibitors (such as selegine and rasagiline); comP inhibitors (such as Tasmar); A-2 inhibitors; dopamine reuptake inhibitors; NMDA antagonists; Nicotine agonists; Dopamine agonists; and inhibitors of neuronal nitric oxide synthase).

Finalmente, el último párrafo de la página 37 de D1 menciona los agentes inmunosupresores, dentro de los cuales la línea 32 menciona el FK-506 y rapamicina, mencionados por la Examinadora:

The invention provides in a further aspect a combination comprising a compound of formula (I) and an osteoporosis agents and/or an immunosuppressant agent. Such osteoporosis agents may be selected from the group consisting of EVISTA (raloxifene hydrochloride), droloxifene, lasofoxifene or fosomax. Such immunosuppressant agents may be selected from the group consisting of FK-506 and rapamycin.

Es decir, D1 se refiere a los compuestos de Fórmula (I), dentro de los cuales se ilustra particularmente 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, y los cuales pudiesen combinarse con diferentes tipos de agentes terapéuticos con diferentes actividades, sin embargo, D1 no ilustra ninguna combinación particular entre cualquier compuesto de la Fórmula (I) y cualquier agente terapéutico, y mucho menos entre el compuesto del Ejemplo 15 y siquiera rapamicina. En cualquier caso, D1 no ilustra explícitamente (ni implícitamente) una combinación del 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 y everolimus, tal como se reclama en la Reivindicación 1, porque D1 no se refiere a combinaciones sino a los compuestos de Fórmula (I).

En este punto me permito llamar la atención de la Examinadora sobre el hecho 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 la invención.¹ De la misma manera, el Tribunal Andino de Justicia ha determinado que, para establecer una objeción de novedad válida, la divulgación del arte previa debe ser lo suficientemente completa para que una persona versada en la materia pueda usar dicha información para reproducir y explotar la invención.² Aplicando lo anterior al presente caso, es claro que D1 no divulga explícitamente la invención reclamada en la

¹Manual Andino de Patentes, (2004). Sección 9.4. (Disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>)

² Proceso 06-IP-89 (<http://intranet.comunidadandina.org/Documentos/Procesos/209-IP-2005.doc>); y Proceso 36-IP-2004 (<http://www.notinet.com.co/serverfiles/servicios/archivos/30jul04/ca36-04.htm>)

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Reivindicación 1 del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, por lo que su novedad debe ser reconocida.

5. a- La Examinadora señala que D1 y la solicitud de patente WO2010/049481 (D2) afectan el nivel inventivo de la presente solicitud.

La Examinadora argumenta que D1 y D2 son considerados el estado de la técnica más cercano a la Reivindicación 1 de la presente invención porque D2 describe una combinación de un inhibidor PI3K y un inhibidor de mTOR seleccionado del grupo que consiste de RAD rapamicina (Sirolimus) y derivados/análogos del mismo tal como everolimus o RAD0001; CCI-779, ABT578, SAR543, ascomicina, AP23841, KU-0.063.794, INK-128, EX2044, EX3855, EX7518, AZD08055 y OSI027, y un vehículo farmacéuticamente aceptable (pág. 2, Párr. 7). De la misma manera, D2 enseña que los inhibidores de PI3K reducen o bloquean la fosforilación y la activación de AKT de los inhibidores de mTOR, por lo que D2 proporciona un método para reducir o bloquear la fosforilación de AKT y la activación de los inhibidores de mTOR mediante la administración de un inhibidor de PI3K a un animal de sangre caliente que lo necesite (pág. 1, párr. 3). De acuerdo con la Examinadora, la diferencia entre D2 y la Reivindicación 1 consiste en que los inhibidores de PI3K de D2 no corresponden a compuestos de Fórmula (A) (aquí reclamados), pero no encuentra efectos sorprendentes o inesperados derivados de dicha diferencia.

Además, la Examinadora no observa algún efecto o ventaja de la combinación de la presente invención al compararla con la combinación divulgada en el arte previo, pues el efecto de reducir o bloquear la fosforilación y activación de AKT de los inhibidores de mTOR por parte de los inhibidores de PI3K ya estaba divulgada en D2. Adicionalmente, para la Examinadora, no se demuestra un efecto sinérgico en la combinación reclamada, esto es, que no se evidencia un efecto superior a la suma de las actividades individuales de los compuestos combinados en los ensayos presentados, por lo que éste es un efecto aditivo más no un efecto sinérgico.

De otra parte, la Examinadora argumenta que D1 da a conocer inhibidores de PI3K, como el compuesto 1-({4-metil-5-[2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il}-amida del (S) 2-amida del ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (Ej. 15, p 55.). Además, dicho documento da a conocer que los compuestos allí divulgados se pueden combinar con un agente inmunosupresor, seleccionado entre FK-506 y rapamicina (inhibidores de mTOR). En conclusión, según la Examinadora una persona versada en la materia habría incluido los inhibidores de PI3K sugeridos en D1 y los habría combinado con los inhibidores mTOR descritas en D2, con una expectativa

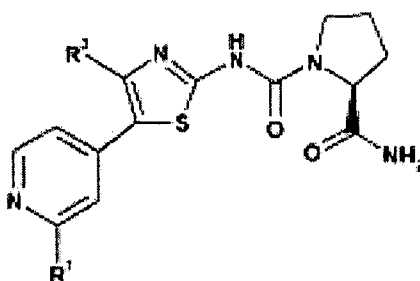
OLARTEMoure

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

razonable de obtener una combinación útil para el tratamiento de enfermedades proliferativas, y llegando fácilmente a la presente invención.

b- i) En primer lugar, y como se ha señalado varias veces en el presente memorial, la presente invención se ha limitado exclusivamente a la combinación del Compuesto I y de RAD001, combinación que encuentra soporte en los Ejemplos 2 a 5 ilustrados en el Capítulo Descriptivo.

Contrario a lo que señala la Examinadora, y como se discutió en el punto 4.b, a lo sumo, D1 enseña compuestos de Fórmula (I), entre los cuales, los compuestos más preferidos presentan la Fórmula (Ia):



en donde R^1 es $-C(CH_3)_2CF_3$, $C(CD_3)_3$, 1-metilciclopropilo, y R^3 es metilo (página 16, líneas 1-24), los cuales están estructuralmente relacionados con la presente invención. Sin embargo, los ejemplos de D1 ilustran explícitamente más de 70 compuestos diferentes, algunos de los cuales tienen mejores propiedades que el compuesto del Ejemplo 15, tales como mejor afinidad como el Ejemplo 35 (como se demuestra en la página 129 de D1), o mejor aclaramiento (*clearance*) metabólico *in vitro* como el Ejemplo 61 (como se demuestra en la tabla de la página 134 de D1), y una mejor inhibición de mutantes de PI3K alfa tal como el Ejemplo 61 (como se evidencia de la tabla en la página 136 de D1). Así, no existe ninguna enseñanza particular en D1 que conduzca a la persona medianamente versada en la materia a elegir específicamente el compuesto del Ejemplo 15 de D1 sobre los otros 70 compuestos ilustrados. Así, solicito respetuosamente que la Examinadora indique ¿con base en qué enseñanza de D1 una persona medianamente versada en la materia se vería inclinada o guiada a elegir el compuesto del Ejemplo 15, cuando claramente otros compuestos como el Ejemplo 61 (que presenta un mejor aclaramiento metabólico *in vitro* o una mejor inhibición de mutantes de PI3K-alfa) o el Ejemplo 35 (que presenta mejor afinidad sobre el receptor) proporcionan mejoras a nivel farmacodinámico y farmacocinético que los haría buenos candidatos al momento de ser administrados a un paciente?

Anticipándome a la respuesta de la Examinadora, y luego de analizar a profundidad la materia divulgada en D1, ninguna enseñanza de dicho documento llevaría a la persona medianamente versada en la materia a elegir el compuesto del Ejemplo 15. Así, pareciera que la Examinadora

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

analizó la materia faltante en D2 y simplemente la encontró en otro documento, concluyendo que la persona medianamente versada en la materia los habría combinado, sin embargo, no existe enseñanzas en D1 que lleven a dicha persona a elegir particularmente el compuesto del Ejemplo 15 sobre los otros 70 ejemplos, y menos sobre aquellos de los que sí se tiene información farmacológica como los Ejemplos 61 y 35.

En adición a lo anterior, vale la pena señalar nuevamente que D1 sólo se refiere a compuestos de Fórmula (I) útiles como inhibidores de PI3K, pero no podría inferirse inequívocamente de dicho documento que las combinaciones entre los inhibidores de PI3K y rapamicina son útiles. A lo sumo, dicho documento señala combinaciones generales de los compuestos allí divulgados y otros grupos farmacológicos, como se demostró en el punto 4.b del presente memorial.

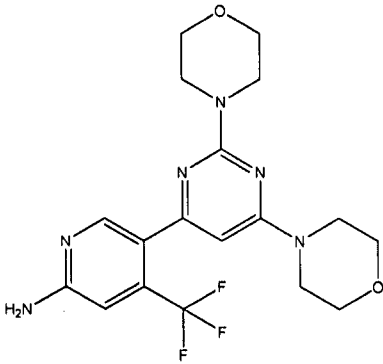
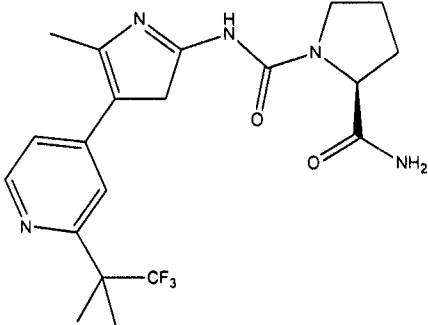
Así, D1 no da a conocer ninguna ventaja particular de esta combinación, o cualquier otra combinación de los inhibidores de PI3K y otros agentes (tales como agentes útiles en las enfermedades inflamatorias, para el tratamiento de la osteoartritis, agentes antivirales o antisépticos, agentes activos sobre el Sistema Nervioso Central -SNC-, fármacos anti-Alzheimer, y agentes para la anosteoporosis y/o inmunosupresores).

De todo lo anterior podemos concluir lo siguiente:

- D1 solo proporciona los compuestos de Fórmula (I);
- D1 no proporciona ninguna enseñanza que guíe directamente al compuesto del Ejemplo 15;
- La persona medianamente versada en la materia luego de la lectura de D1, se vería inclinada a elegir compuestos sobre los cuales se tienen certezas farmacológicas, tales como los Ejemplos 61 y 35, y no cualquier compuesto que ni siquiera se menciona en los ejemplos de actividad;
- dicha persona tendría la misma probabilidad de preparar una combinación de los compuestos de los Ejemplos 61 o 35 con cualquiera entre agentes antiinflamatorios, para el tratamiento de la osteoartritis, antivirales, antisépticos, activos en el SNC, inmunosupresores o anti-Alzheimer;
- así, D1 **no** lleva al compuesto del Ejemplo 15 y **no** enseña combinaciones entre éste y otros agentes, como los agentes inmunosupresores FK-506 o rapamicina, como erradamente plantea la Examinadora.

ii) Ahora bien, D2 enseña que los inhibidores de PI3K en combinación con inhibidores de mTOR son una combinación atractiva para el tratamiento de enfermedades proliferativas, en donde los inhibidores de mTOR se seleccionan entre CCI-779, ABT578, SAR543, ascomicina, AP23573, AP23841, KU-0.063.794, INK-128, EX2044, EX3855, EX7518, AZD8055 y OSI027, (pág. 2, párr. 7). De otra parte, D2 enseña que el sirolimus y/o el everolimus son los inhibidores de mTOR preferidos (pág. 10, párr. 3).

Sin embargo, el único ejemplo en D2 (Ejemplo 1) ilustra un estudio del efecto de la combinación de everolimus (RAD001) con un compuesto denominado Compuesto I en las células MDA-MB231 y BT-474 de cáncer de mama. Podría uno confundirse con el nombre del compuesto que prueban en la combinación de D2, pues se denomina “Compuesto 1” tal como el compuesto probado en los ejemplos de la presente invención, sin embargo, el Compuesto I de D2 corresponde a la 5-(2,6-di-morfolin4-il-pirimidin-4-il)-4-trifluorometil-piridin-2-ilamina (pág. 6, párr. 2). Es decir, el Compuesto 1 de D2 es diferente estructuralmente al Compuesto 1 que se prueba en la presente invención, como se muestra en la siguiente tabla:

D2	Presente Invención
 5-(2,6-di-morfolin4-il-pirimidin-4-il)-4-trifluorometil-piridin-2-ilamina	 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

Así, D2 le enseña a la persona medianamente versada en la materia la combinación de everolimus con el compuesto particular que es la 5-(2,6-di-morfolin4-il-pirimidin-4-il)-4-trifluorometil-piridin-2-ilamina y la cual además es útil como inhibidor de mTOR. Así, en el mejor de los casos, dicha persona se vería motivar a utilizar los inhibidores de mTOR estructuralmente similares al Compuesto I de D2 (ilustrado en la tabla anterior) y everolimus, pero no tendría ninguna motivación particular que lo condujera a buscar otros inhibidores de mTOR, en particular, inhibidores de mTOR estructuralmente diferentes a aquel ilustrado en la tabla anterior.

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Pareciera entonces que la Examinadora simplemente combina de manera arbitraria pedazos de diferentes documentos para llegar a la presente invención, como si se tratara de armar un rompecabezas. Sin embargo, en el hipotético caso de que la persona medianamente versada en la materia llegara a D1 a partir de las enseñanzas de D2, y si ésta combinara las enseñanzas de ambos documentos, llegaría a combinar everolimus con compuestos como los del Ejemplos 61 y 35 para los cuales se tiene información farmacológica, pero no existiría motivación para llegar al compuesto del Ejemplo 15, o existiría la misma probabilidad de elegir ese compuesto como de elegir cualquiera entre los más de 70 ejemplos ilustrados.

En otras palabras, D1 no guía a una la persona versada en la materia al 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 ilustrado en el Ejemplo 15, dado que hay otros compuestos con mejores propiedades farmacológicas. De otra parte, y la luz de D2, la persona versada en la materia habría obtenido información o una invitación para combinar un inhibidor de PI3K con una estructura particular con un inhibidor de mTOR, pero él/ella no habría encontrado ninguna motivación para combinar el inhibidor de mTOR con inhibidores de PI3K estructuralmente diferentes al allí ilustrado, tales como el compuesto reclamado en la combinación de la presente invención.

De hecho, el Ejemplo 1 de D2 ni siquiera no da a conocer información particular relacionada con combinaciones sinérgicas exitosas, por lo que la persona medianamente versada en la materia ni siquiera podría prever de manera razonable que la combinación de un inhibidor de PI3K con una estructura diferente de la descrita en D2 con un inhibidor de mTOR proporcionaría de manera sorprendente efectos sinérgicos, como se demuestra en los ejemplos de la presente invención.

En este punto me permito llamar nuevamente la atención de la Examinadora sobre los ejemplos del Capítulo Descriptivo de la presente invención, en particular, los Ejemplos 2, 3 y 5, y sus respectivas Figuras 13, 14 y 16, donde se demuestra que la combinación del 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 (Compuesto I en dichos ejemplos) y everolimus (RAD001) sí proporciona efectos sinérgicos pues incrementa la actividad de ambos compuestos y no solo corresponde a un efecto aditivo de ambos.

En este punto me permito señalar que de acuerdo con el Manual Andino de Patentes (MAP), las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando los compuestos (productos) tienen una **estructura inesperada** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte**

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

previo³. En el presente caso, tanto la estructura como sus efectos son inesperados e impredecibles a partir del arte previo citado.

Además, la Guía para el Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad elaborado por la SIC establece claramente que “si el estado de la técnica provee las enseñanzas para derivar la solución, revisar si el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica lo llevarían de forma inmediata a la solución propuesta por la solicitud. Si se requiere de pasos adicionales o de corroboración o de superar obstáculos revelados por las propias enseñanzas entonces el estado de la técnica no revela la solución al problema”⁴ (subrayado y negrilla fuera de texto). Evidentemente, la persona medianamente versada en la materia necesitaría investigación y experimentación adicional con el fin de producir las combinaciones reivindicadas, pues D1 no conduce inequívocamente al compuesto del Ejemplo 15, y D2 ni siquiera proporciona datos de sinergia de la combinación particular allí ilustrada que es diferente a la combinación aquí reclamada.

En conclusión, a la luz de la clara evidencia en favor del nivel inventivo de la presente invención, es claro que la persona medianamente versada en la materia no habría encontrado sugerencia o motivación alguna que la condujera directamente a desarrollar las combinaciones aquí reclamados y mucho menos a esperar con alguna expectativa de éxito que dicha combinación proporcionara efectos sinérgicos.

6. 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.

³ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.8.1 Ejemplo 1
(<http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

⁴ Guía para Examen de solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, 2014, sección 2.6.5.4, p. 76.

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

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- un inhibidor de mTOR que es everolimus (RAD001), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
