

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 13-287756- -3	FECHA: 2014-11-20 09:42:58
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 8
ACT: 519 PRESENTACION	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
SILVANA MARÍA LÓPEZ DÍAZ

Asunto: Radicación: 13-287756- -3
 Trámite: 11
 Evento: 378
 Actuación: 519
 Oficio: 14555
 Folios: 8

Patente de Invención	X			Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	X	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/EP2012/060795				
Fecha de Presentación Internacional	07/06/2012				

Como resultado del examen de fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Radicado No 13-287756-00000-0000	09/Diciembre/2013
Reivindicaciones:	1 – 19 del radicado No. 13-287756-00000-0000	09/Diciembre/2013
Prioridad:	EP11169537.5	10/Junio/2011
	EP12165283.8	24/Abril/2012

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque ésta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que

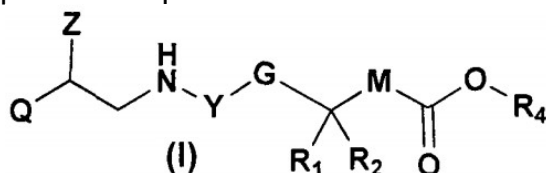
cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada.

Dado que en la presente solicitud se evidencia pago por reivindicación adicional, se procede a estudiar las 19 reivindicaciones del capítulo reivindicatorio.

Título de la solicitud: “COMPUESTOS CON ACTIVIDAD ANTAGONISTA DE LOS RECEPTORES MUSCARÍNICOS Y ACTIVIDAD AGONISTA DEL RECEPTOR BETA 2 ADRENÉRGICO”.

El problema planteado en esta solicitud consiste en proporcionar compuestos con actividad antagonista de los receptores muscarínicos y actividad agonista del receptor beta 2 adrenérgico.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona compuestos de fórmula I y a composiciones farmacéuticas que los comprenden.



El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07D 401/12.

4. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (Art 14 y 21 D 486)

El uso de la reivindicación 15 no es patentable, de acuerdo con el Art 14.

5. De la solicitud de patente

Título

El título no corresponde con el objeto de la solicitud porque se refiere a nombre genérico relacionado con un uso y por tanto no señala las características de los compuestos que se pretenden reivindicar, o la materia real de la invención, se sugiere a la solicitante hacer la corrección necesaria.

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La reivindicación 1 carece de claridad y concisión cuando menciona lo siguiente:

- Las definiciones de Q, con los cuales el núcleo farmacofórico podría contener al menos cuatro anillos diferentes y por lo tanto no se comprende cual es la materia a proteger en particular.
- Los grupos Y' y Y1, porque cada uno de ellos se define de manera general estableciendo infinidad de sustituciones y por lo tanto cabría un sin fin de sustituciones que no permiten conocer cuales son los compuestos de interés. Por ejemplo, cuando se establecen dieciocho posibilidades diferentes para el sustituyente C (C1-C18).
- R⁴ cuando menciona que es un grupo de fórmula J1 a J5 siendo cada uno de ellos un anillo estructuralmente diferente y restando claridad a la invención porque cuando se presenta alguno de ellos las moléculas varían y no permiten reconocer las estructuras a reclamar.
- R⁵ cuando menciona que es un grupo de fórmula K, teniendo éste sustituciones adicionales como P y W y éstos también a su vez presentando multiplicidad de opciones con los cuales se pueden presentar diferentes opciones de posibles compuestos ya que el núcleo farmacofórico podría

contener diversos anillos que no permiten conocer el objeto que se pretende proteger. Por tal motivo se obtienen un número indefinido de compuestos que no encuentran soporte en la descripción.

Se sugiere a la solicitante restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que han sido sintetizados ó probados, es decir, que se encuentran debidamente sustentados en la descripción, por ejemplo como se reclaman en los ejemplos o en la reivindicación 13.

La reivindicación 16 no es concisa cuando menciona que la combinación reclamada se encuentra junto a familias enteras de ingredientes activos y no particulariza concisamente cuales son tales principios activos de interés. Se sugiere realizar las aclaraciones necesarias.

La reivindicación 17 no es clara porque reclama la forma de administración de la composición que la precede en la reivindicación 16. Particularmente señala los dispositivos que la pueden contener, lo cual no está englobando un solo concepto inventivo general sino que por el contrario se aleja de la invención.

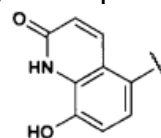
Lo anterior aplica para la reivindicación 18 ya que reclama específicamente dispositivos que contienen la composición reclamada y esto dificulta entender el alcance de la invención, por lo cual se sugiere que sea eliminada del pliego reivindicatorio.

La reivindicación 19 no es clara ni concisa, porque reclama un proceso de recristalización que además de ser algo plenamente establecido en el estado del arte, no guarda coherencia con lo que se reclama en el objeto principal de la invención, tal como lo son compuestos de fórmula I y composiciones farmacéuticas que los comprenden. Se sugiere eliminar dicha reivindicación del pliego reivindicatorio.

6. Unidad de Invención (Art 25 D 486)

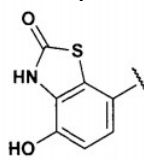
La presente solicitud, no cumple con el requisito de Unidad de Invención (Art 25 D 486), porque se han identificado 4 grupos Inventivos diferentes que no hacen parte de un único concepto inventivo, los cuales son los siguientes:

Grupo Inventivo 1 (reivindicación 1 parcialmente – 5, 8 – 17): Compuestos de fórmula (I),



combinaciones y composiciones que los comprenden, en donde Q es

Grupo Inventivo 2 (reivindicación 1 parcialmente, 6 y 7): Compuestos de fórmula (I),



combinaciones y composiciones que los comprenden, en donde Q es

Q3

Grupo Inventivo 3 (reivindicación 18): Un dispositivo caracterizado porque comprende la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 17, que puede ser un inhalador en polvo seco de dosis individual o múltiple, un inhalador de dosis medida y un nebulizador de neblina suave.

Grupo Inventivo 4 (reivindicación 19): Un proceso caracterizado porque es para la preparación de un compuesto de fórmula general XXXIV...en sus dos formas enantioméricas, el proceso que comprende la cristalización de la correspondiente sal diastereomérica, que se obtiene por salificación de la mezcla racémica con un ácido carboxílico enantioméricamente puro.

El problema a ser solucionado en esta invención consiste en proporcionar compuestos con actividad antagonista de los receptores muscarínicos y actividad agonista del receptor beta 2 adrenérgico. En la solicitud se presentan 4 posibles soluciones correspondientes a los grupos inventivos identificados anteriormente. No se presenta unidad de invención del grupo inventivo 1 con los otros grupos listados, porque en el estado de la técnica, se encuentra una o más características técnicas esenciales que definen a los otros grupos inventivos en relación con el grupo inventivo 1, por ejemplo el proceso de recristalización. En esta solicitud no se puede identificar la característica técnica esencial que sea común a los grupos inventivos mencionados.

Por lo tanto, esta solicitud carece de unidad de invención, los diferentes grupos no ofrecen un concepto inventivo común. Cada uno de los grupos listados se caracteriza por tener su propia característica técnica esencial. Se sugiere presentar las solicitudes divisionales que considere necesarias, ó limitar la solicitud inicial a una sola invención, eliminando de ella las otras invenciones.

7. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de la cual se invoca prioridad, es decir, el 10 de junio de 2011.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró (encontraron) el (los) siguiente (s) documento (s) que anticipa (n) el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de presentación
D1	US4983771	"Method for resolution of D,L-alpha-phenethylamine with D(-)-mandelic acid"	08/Enero/1991
D2	HUGHES, ADAM D. ET AL	"Discovery of muscarinic acetylcholine receptor antagonist and beta 2 adrenoceptor agonist (MABA) dual pharmacology molecules"	01/Marzo/2011
D3	WO2009090010	"Compositions comprising an antimuscarinic and a long-acting beta-agonist"	23/Julio/2009

El documento D1 ¹ divulga procesos para obtención de compuestos enantioméricamente y ópticamente puros por medio de reacciones que involucran agua/ácidos, así como formas cristalinas específicas.

El documento D2 ² (resumen) divulga compuestos antagonistas del receptor muscarínico y agonistas del receptor beta 2 (MABA).

El documento D3 ³ (resumen) divulga composiciones que comprenden un antimuscarínico y un beta agonista de larga duración.

1URL:http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=US&NR=4983771&KC=&locale=en_EP&FT=E
2 Ver informe de búsqueda internacional: **HUGHES, ADAM D. ET AL:** "Discovery of muscarinic acetylcholine receptor antagonist and beta 2 adrenoceptor agonist (MABA) dual pharmacology molecules", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, CODEN: BMCLE8; ISSN: 0960-894X, vol. 21, no. 5, 1 March 2011 (2011-03-01), pages 1354-1358.
3URL:http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=2009090010&KC=&locale=en_EP&FT=E

8. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

Grupo inventivo 4:

La reivindicación 19 consiste en “*Un proceso CARACTERIZADO PORQUE es para la preparación de un compuesto de fórmula general XXXIV...en sus dos formas enantioméricas, el proceso que comprende la cristalización de la correspondiente sal diastereomérica, que se obtiene por salificación de la mezcla racémica con un ácido carboxílico enantioméricamente puro...*” (ver pág. 230 del radicado No. 13-287756-00000-0000)

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1
Preparación de un compuesto de fórmula general XXXIV en sus dos formas enantioméricas	Proceso de reacción de resolución de D,L-alfa-fenetilamina (PEA) con ácido mandélico (ver ej. 1)
Comprende la cristalización de la correspondiente sal diastereomérica que se obtiene por:	Comprende la mezcla de los componentes mencionados, aumento de temperatura de hasta 75°C, posteriormente enfriamiento para la formación de material cristalino (ver ej. 1)
Salificación de la mezcla racémica con un ácido carboxílico enantioméricamente puro	Ácido mandélico + D,L-alfa-fenetilamina y al final del proceso se obtiene una sal PEA enantioméricamente pura (ver ej. 1)

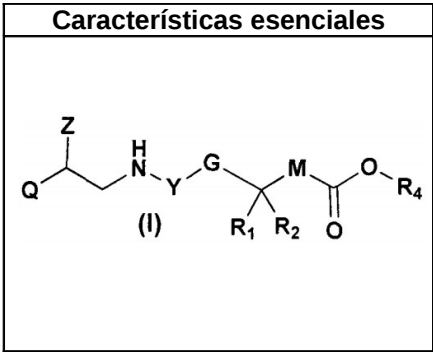
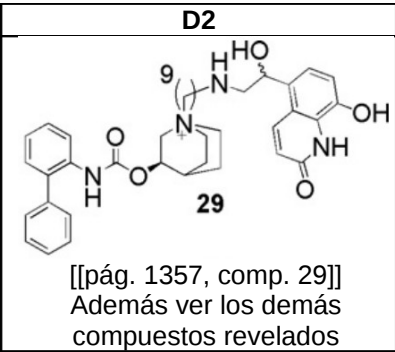
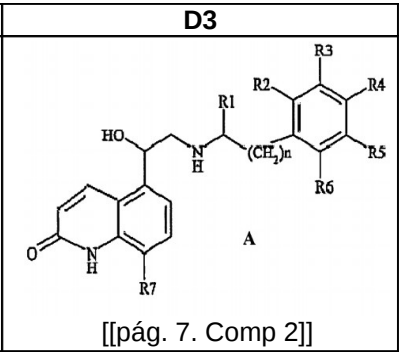
De acuerdo con la tabla anterior donde se comparan las características técnicas esenciales de la reivindicación 19 con el documento D1, se concluye que dicho proceso de preparación se encuentra plenamente establecido y divulgado en el estado del arte. Por lo tanto la reivindicación 19 no es nueva, o carece de novedad.

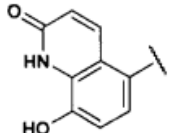
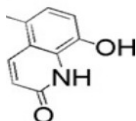
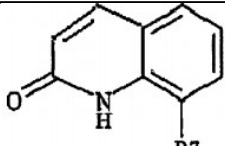
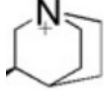
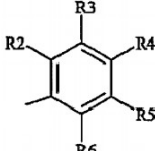
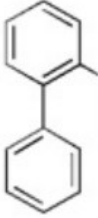
Nivel inventivo (Art18 D486)

Grupo Inventivo 1:

La reivindicación 1 consiste en “*un compuesto CARACTERIZADO PORQUE es de fórmula general I*” (ver pág. 209 del pliego reivindicatorio del radicado No. 13-287756-00000-0000).

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D2	D3
	 [[pág. 1357, comp. 29]] Además ver los demás compuestos revelados	 [[pág. 7. Comp 2]]

 Q es		
Z es OH	OH	OH
Y = A1 y A2 son alquilenos C ₁₋₁₂ , B, C, D y E se encuentran ausentes	-(CH ₂)- 9	-(CH ₂)- _n
G es arileno o heteroarileno	No menciona sino que en dicha posición se encuentra: 	
M es -O-	-O-	No menciona
R ⁴ es un grupo seleccionado de J1, J2, J3, J4 y J5 que se encuentran sustituidas por W, siendo W = arilo o heteroarilo		No menciona

El documento D2 es considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga compuestos antagonistas del receptor muscarínico y agonistas del receptor beta 2 (MABA).

La diferencia entre los compuestos de la invención y los revelados en D2 consiste en las sustituciones posteriores a la fracción G, en donde se encuentra al menos un anillo arileno o heteroarileno y en el documento D2 no se encuentra dicha sustitución sino que se observan sustituciones de anillos bicíclicos tal como se encuentran en R⁴.

Sin embargo, esta diferencia no concede un efecto técnico inesperado o una ventaja a los compuestos de la presente invención, ya que cuando se realiza una detallada revisión de la actividad demostrada de los compuestos del documento D2, puede notarse que los compuestos allí revelados mostraron datos de actividad sobre el receptor beta 2 adrenérgico EC₅₀ de entre 0.9 y 8.9 nM (ver tabla 4, pág. 1357), mientras que en la presente invención se menciona en los ejemplos 83 y subsiguientes (caracterización biológica) que los datos que reportaron los compuestos de la presente invención en IC₅₀, para valores Ki oscilan entre 5 nM a 10 nM y menciona que pueden ser menores pero no se particularizan datos de actividad para cada compuesto. Es decir, que los compuestos del arte previo ya revelaban una alta actividad en este tipo de receptores, inclusive superando los aquí reclamados.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo proporcionar compuestos con actividad antagonista de los receptores muscarínicos y actividad agonista del receptor beta 2 adrenérgico, alternativos a los ya revelados en el arte previo?

Sin embargo el documento D3 ya realizaba sugerencias de sustituciones tipo arileno o heteroarileno, como puede observarse para los compuestos de fórmula 2, en donde los compuestos son derivados de quinolinona con actividad agonista beta-2 de larga duración, presentan sustituciones tales como arilo opcionalmente sustituido. Además el mismo documento D2 también realizaba claras sugerencias de compuestos que presentan actividad antagonista de los receptores muscarínicos y actividad agonista del receptor beta 2 adrenérgico, particularmente muestra compuestos como los

que se observan en las páginas 1356 y 1357, en donde la única diferencia se encuentra en la inversión de la sustitución de alguno de los anillos que en la presente invención se reclaman en el sustituyente R⁴ pero que en el documento D2 dicha sustitución se contempla cercana a la amina secundaria adyacente a las posibles sustituciones –CH₂–. Es decir que se realizan sugerencias para modificar los anillos sustituyentes a partir de dicho documento.

Además, en este punto vale la pena anotar, que las modificaciones en anillos farmacofóricos o en los sustituyentes de tales anillos son posibilidades plenamente conocidas para la persona del oficio normalmente versada en la materia, quien con sus conocimientos en química orgánica heterocíclica y a partir de la bibliografía básica puede realizar cambios en cualquiera de sus sustituyentes como ocurre con los isómeros clásicos en donde los grupos y átomos univalentes pueden ser reemplazados como una opción alternativa de modificación de sustituyentes funcionales ⁴, es decir, que se sabe que con algunas modificaciones en los sustituyentes se pueden lograr cambios en las propiedades del compuesto íntimamente relacionadas con su actividad o con el efecto técnico a esperar como es, por ejemplo, incrementar la potencia o el índice (relación) terapéutica como el LD₅₀, ED₅₀ o el EC₉₀ a partir de algunas modificaciones en las sustituciones del anillo principal o en la variación de alguno de sus sustituyentes. Lo anterior es importante, porque en la presente invención se propone una modificación estructural que simplemente consiste en variar algunos de los posibles sustituyentes de compuestos ya conocidos en el arte previo, pero que, como se mencionó anteriormente, con dicha modificación no puede observarse un efecto técnico inesperado o una ventaja técnica real demostrada y por tanto se consideran variaciones estructurales de rutina.

En consecuencia, cualquier persona normalmente versada en la materia al observar los compuestos de la anterioridad D2, y con sus conocimientos básicos y simples en química heterocíclica y en las sustituciones ya conocidas en el documento D3, habría podido “proponer” otras sustituciones de anillos arileno o heteroarileno, como una alternativa para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2 – 5, 8 – 17 no mencionan características inventivas adicionales, se considera que tales reivindicaciones tampoco tienen nivel inventivo.

9. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US4983771	19	Novedad
D2	HUGHES, ADAM D. ET AL	1 – 5, 8 – 17	Nivel inventivo
D3	WO2009090010	1 – 5, 8 – 17	Nivel inventivo

⁴ Silverman, R. B., “The organic Chemistry of Drugs Design and Drug Action”. Elsevier. Northwestern University. Second Edition. Evanstons Illinois. 2004. pág. 29, table 2.2.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir del día siguiente de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

Finalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones, no pagará la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente al pago por reivindicación adicional.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.



JESÚS FERNEL GARCÍA GARCÍA
Director de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2014-11-25

Elaboró: Nelson Ricardo Velasco Gonzalez
Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Roza