

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-297787-00004-0000

Fecha: 2015-05-29 16:36:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 9

Re: Expediente N°. 13-297.787

Solicitud de patente de invención titulada: "TERAPIA DE COMBINACIÓN QUE COMPRENDE UN COMPUESTO A (7-CICLOPENTIL-N,N-DIMETIL-2-((5-PIPERAZIN-1-IL)PIRIDIN-2-IL)AMINO)-7H-PIRROLO[2,3-d]PIRIMIDINA-6-CARBOXAMIDA) Y UN COMPUESTO B1 (5-(2,6-DIMORFOLINOPIRIMIDIN-4-IL)-4-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-2-AMINA) ÚTIL EN EL TRATAMIENTO DE CÁNCER"

Solicitante: NOVARTIS AG

Nuestra Ref.: P2013/000207

RESPUESTA AL OFICIO No. 252, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 003

DE FECHA 20 DE ENERO DE 2015

(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 presente solicitud, me permito adjuntar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado en el momento de la solicitud. Así las cosas, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto se eliminan las Reivindicaciones 4 a 13, y se limitó la Reivindicación 1 de acuerdo a las Reivindicaciones 2 y 3; en donde ahora solo se reclama una combinación de 2 agentes activos, un primer agente de inhibidor de CDK4/6 Fórmula A y un segundo agente inhibidor de PI3cinasa de Fórmula B1.

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 limitación de la materia reivindicada.

2. a- El Examinador señala que el título no es conciso ya que incluye expresiones como “inhibidor CDK4/6” e “inhibidor PI3K” los cuales son muy generales.

b- Atendiendo la amable sugerencia del Examinador, me permito modificar el título de la presente solicitud como sigue:

“TERAPIA DE COMBINACIÓN QUE COMPRENDE UN COMPUESTO A (7-CICLOPENTIL-*N,N*-DIMETIL-2-((5-(PIPERAZIN-1-IL)PIRIDIN-2-IL)AMINO)-7H-PIRROLO[2,3-*d*]PIRIMIDINA-6-CARBOXAMIDA) Y UN COMPUESTO B1 5-(2,6-DIMORFOLINOPIRIMIDIN-4-IL)-4-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-2-AMINA) ÚTIL EN EL TRATAMIENTO DE CÁNCER”

2. a- El Examinador señala que las Reivindicaciones 5 a 13 corresponden a reivindicaciones que reclaman usos o un segundo uso, correspondiente a materia no patentable.

b- Considero superada la anterior objeción, en tanto se eliminaron las Reivindicaciones 4 a 13 del Capítulo Reivindicatorio.

3. a- El Examinador señala que el Capítulo Reivindicatorio no es claro ni conciso ya que las Reivindicaciones 1 a 4 reclaman combinaciones entre los compuestos A y B1 y los compuestos A y B2. Sin embargo, de acuerdo con los ejemplos probados y sustentados en el Capítulo Descriptivo la combinación se sustenta en términos de la mezcla *in-situ* de dichos compuestos, por lo cual se consideran kits de partes y corresponde al efecto sinérgico de dicha mezcla.

b- i) En primer lugar, llamo respetuosamente la atención del Examinador sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en donde se reclama única y exclusivamente una combinación de a) un primer agente activo que es un inhibidor de CDK4/6 de Fórmula A, y b) un segundo agente activo que es un inhibidor de PI3C de Fórmula B1.

En relación con combinación, respetuosamente me permito aclarar que dichas reivindicaciones de la invención reclama una combinación de dos agentes activos, la cual se encuentra *per se*

dentro del concepto inventivo desarrollado, por lo cual son inventivos, que como ya se mencionó anteriormente, se encuentra completamente definida en la Reivindicación 1 por la estructura de cada uno de sus componentes o agentes activos.

En este sentido, y a diferencia de la opinión del Examinador, me permito señalar que el Capítulo Descriptivo ilustra cada una de las siguientes combinaciones:

- Ejemplo 1 y Figura 1: muestran los resultados de las combinaciones de compuestos de las fórmulas A y B1 en células MDA-MB-453. Éstas fueron evaluadas con modelo de aditividad de Loewe, cuyos resultados se utilizaron para generar matrices de inhibición e inhibición de exceso de ADD, así como isobologramas, los cuales se pueden observar en la Figura 1, de donde se concluye que la combinación de compuestos de Fórmula A y de Fórmula B1 sí tiene un efecto sinérgico;

- Ejemplo 2 y Figura 2: muestran los resultados de las combinaciones de compuestos de las fórmulas A y B1 en células HCT-116. La Figura 2, isobologramas específicamente, demuestra la sinergia de dicha combinación;

- Ejemplo 3 y la Figura 3: muestran los resultados de las combinaciones de compuestos de las fórmulas A y B1 en células MCF-7. La Figura 3, isobologramas específicamente, demuestra la sinergia de dicha combinación.

En atención a lo anterior, no existe requerimiento legal alguno que determine que los Ejemplos deban ilustrar todos y cada uno de los compuestos que se encuentran dentro del alcance de la invención, ya que lo fundamental es que el Capítulo Descriptivo proporcione la información necesaria para que la persona medianamente versada en la materia pueda reproducir la invención sin tener que acudir a experimentación adicional excesiva. Además, vale la pena recordarle al Examinador que la función de los Ejemplos en el Capítulo Descriptivo es **estrictamente ilustrativa** y de ninguna manera puede considerarse como el único alcance reivindicable posible.

Teniendo en cuenta lo anterior, resulta relevante mencionar que las reivindicaciones no deben incluir elementos **no esenciales**, sino por el contrario, solamente aquellas características que distinguen la materia reclamada del arte previo. De hecho, incluir elementos específicos **no esenciales** en las reivindicaciones, tales como la naturaleza de las sales mencionadas, limitaría injustamente el derecho del inventor a reclamar el alcance del concepto inventivo desarrollado. Sin embargo, para facilitar el trámite de la presente solicitud la Reivindicación 1 se limitó de tal manera que solo reclama la combinación que tiene sustento en los Ejemplos 1-3.

De esta manera, las objeciones elevadas por el Examinador en su examen de fondo referidas a la falta de concisión, claridad y sustento en la Descripción de las reivindicaciones previas quedan

superados y por lo tanto, el Capítulo Reivindicatorio Modificado cumple lo establecido en el Art. 30 de la Decisión 486.

4. a- El Examinador señala que la presente invención no cumple con el requisito de unidad de invención en tanto identifica 2 grupos inventivos tal y como muestro a continuación:

- Grupo Inventivo 1: Combinación del compuesto A y compuesto B1 (Reivindicaciones 1 a 3); y
- Grupo Inventivo 2: Combinación del compuesto A y compuesto B2 (Reivindicaciones 1 a 2 y 4).

b- De acuerdo con la limitación introducida en el Capítulo Reivindicatorio Modificado, este ha sido limitado al grupo inventivo 1 indicado por el Examinador en su examen de fondo, el cual tiene sustento en el Capítulo Descriptivo, como lo señalé anteriormente.

Por tanto, considero que la materia actualmente reivindicada presenta unidad de invención de acuerdo a lo establecido en el Art. 25 de la Decisión 486.

5. a- El Examinador ha objetado el nivel inventivo de la presente invención frente a lo divulgado en los documentos WO2010/020675 (D1) y WO2010/029082 (D2).

El Examinador considera que D1 y D2 son los documentos más cercanos a la presente invención ya que D1 divulga kits y composiciones que comprenden compuestos inhibidores CDK y otros compuestos anticancerígenos inhibidores de protein-quinasa, útiles en el tratamiento del cáncer (D1, pág. 45-46 y 86 Ej. 3), y D2 divulga combinaciones y composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos inhibidores PI3K combinados con otro agente anticancerígeno, útiles en el tratamiento del cáncer (D2, Resumen, pág. 11-12, 33-35 y 141 Rv.6).

El Examinador considera que la diferencia entre la combinación, definida en la Reivindicación 1 y la combinación divulgada en D1 consiste en que la primera incluye un compuesto inhibidor CDK4/6 y un compuesto inhibidor PI3K, mientras que la segunda incluye un compuesto inhibidor CDK y un compuesto inhibidor quinasa.

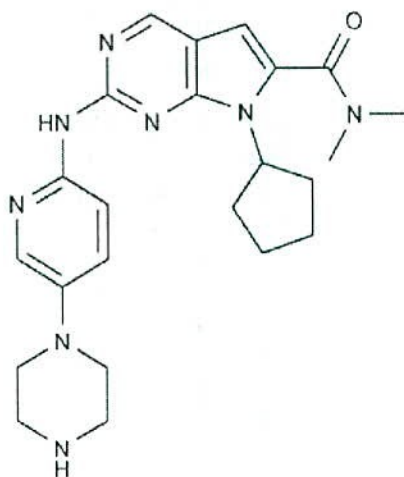
Por lo tanto el efecto que logra el incluir en una combinación un compuesto inhibidor CDK4/6 y un compuesto inhibidor PI3K en que se mejora el tratamiento del cáncer. De esta manera el Examinador define el problema técnico objetivo así: ¿cómo proporcionar combinaciones alternativas que comprendan compuestos anticancerígenos más eficaces? Sin embargo, la inclusión de un compuesto PI3K en una combinación anticancerígena, está divulgada en D2 que

revela combinaciones y composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos inhibidores PI3K combinados con otro agente anticancerígeno, útiles en el tratamiento del cáncer (D2, Resumen, pág. 11-12, 33-35 y 141 Rv.6).

El Examinador concluye que la persona medianamente versada en la materia incluiría un inhibidor PI3K de acuerdo con lo divulgado en D2 dentro la combinación revelada en D1, para llegar así al objeto de la Reivindicación 1 de la presente solicitud.

b- i) En primer lugar me permito llamar una vez más la atención del Examinador respecto a las drásticas modificaciones realizadas al Capítulo Reivindicatorio Modificado, en donde la Reivindicación 1 reclama la combinación de dos compuestos activos, los cuales se describen estructuralmente por las Fórmulas A (primer agente activo inhibidora de CDK4/6) y B1 (segundo agente activo inhibidor de PI3C).

ii) Ahora bien respecto a D1, el cual se refiere a compuestos activos de pirrolopirimidinas como inhibidores de CDK. Específicamente el Ejemplo 74 de D1 (pág. 92) ilustra compuesto de fórmula A, el cual describe un ácido pirimidin-6-carboxílico de 7-ciclopentil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo-[2,3-d]-dimetilamida (tal como el compuesto A de la presente invención).



D1, Ejemplo 74

Sin embargo, D1 sólo se refiere en general a las posibles combinaciones de dicho compuesto en las páginas 45 y 46, pero en ninguna parte describe una combinación particular de uno de los compuestos descritos en la misma con cualquier medicamento, y, en particular, una combinación con un inhibidor de PI3K.

iii) Por otro lado, D2 enseña que los compuestos más preferidos descritos en ellas tienen la fórmula (IA), en el que R^1 es $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$, $\text{C}(\text{CD}_3)_3$, 1-metilciclopropilo, y R^3 es metilo (D2, pág. 16, líneas 1 a 24), que son compuestos estrechamente relacionados con el compuesto de Fórmula B2 descritos en la presente invención. Realizando un estudio de dicho documento, se encuentra que el compuesto más cercano al compuesto de Fórmula B2 es el Ejemplo 64, el cual se diferencia de la estructura del compuesto de Fórmula B2 en el anillo de pirimidina; ya que el compuesto de Fórmula B2 tiene un anillo de piridina en su lugar.

En este sentido, D2 enseña 73 compuestos diferentes y no existe ninguna sugerencia que conduzca particularmente al Ejemplo 64, o un compuesto similar, ni mucho menos a que esté en la combinación específica reclamada en la presente invención.

A pesar de que D2 presente un compuesto similar al compuesto de Fórmula B2, y en vista de las modificaciones Realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado, la presente solicitud reclama una combinación que comprende un compuesto de Fórmula B1, el cual no está descrito ni cercano a ninguno de los Ejemplos que D2 sugiere, por lo cual la persona medianamente versada en la materia no estaría motivada a realizar dichas combinaciones ya que no se sugiere ni se enseña en el arte previo citado por el Examinador.

De igual manera que D1, D2 describe en general las combinaciones posibles de PI3K con otros agentes anticancerígenos, tales como inhibidores de la quinasa, que citan inhibidores de EGFR (gefitinib, ZD-6474, erlotinib, y lapatinib), inhibidores de la quinasa VEGFR (tales como SU-11248, SU 5416, SU 6668, CHIR-258, vatalanib o PTK-787), entre otros. Sin embargo, D1 no da a conocer ninguna ventaja particular de esta combinación, o cualquier otra combinación de inhibidores de PI3K y otros agentes.

iii) Ya que ni D1 ni D2 sugieren dicha combinación farmacéutica entre inhibidores CDK y PI3K, ni mucho menos la combinación de los compuestos de Fórmula A y Fórmula B1, la persona medianamente versada en la materia no esperaría que dicha combinación específica proporcione un efecto sinérgico sorprendente, tal y como lo demuestran los Ejemplos y las Figuras de la presente invención.

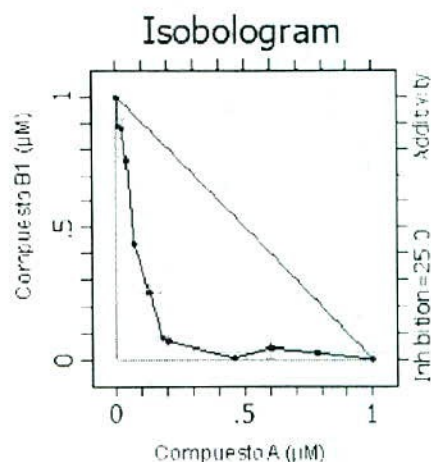


Figura 1.

La línea recta (de color rojo) que conecta las concentraciones del Compuesto A y el Compuesto B1 las cuales producen el nivel elegido de inhibición, representó las inhibiciones de crecimiento que fueron estrictamente aditivas para las combinaciones. Las curvas halladas por debajo de la línea de aditividad (más inhibición de crecimiento) representaron las inhibiciones de crecimiento sinérgicas, mientras que las gráficas arriba de la línea de aditividad (menos inhibición de crecimiento) representaron las inhibiciones de crecimiento antagonistas (Capítulo Descriptivo Ejemplo 1). En otras palabras, en dicho caso que el efecto fuese aditivo respecto al efecto del Compuesto A y el Compuesto B1, dichos resultados se observarían cerca de la línea de aditividad; pero como se puede observar, todos los valores se encuentran por debajo de dicha línea, con lo cual se concluye que existe un efecto sinérgico sorprendente en la mezcla de los compuestos reclamados en la presente invención, y que no corresponde simplemente a una mezcla de el efecto individual de cada uno de ellos. En conclusión, se observó interacción sinérgica para la combinación del Compuesto A y Compuesto B1 en las células MDA-MB-453 (ver también Figuras 2 y 3).

iv) El hecho de que la estructura específica de la combinación reivindicada no pueda predecirse a partir de las enseñanzas del arte previo concuerda completamente con los principios fundamentales del nivel inventivo como lo establece el Manual Andino de Patentes (MAP). En este punto vale la pena señalar que el MAP establece que para que pueda negarse la existencia de nivel inventivo, es necesario no solamente que la combinación de las enseñanzas pueda hacerse, sino también que exista una sugerencia o razón tal, que lleve al técnico con conocimientos medios a combinar las enseñanzas de los documentos.¹ Además, el MAP también establece que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando la materia reclamada tiene características **estructurales inesperadas** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un **efecto técnico inesperado o**

¹ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.2.1 Ejemplo 1 (<http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

mejorado impredecible del arte previo². Por lo tanto y en vista de que ni D1 ni D2 describe la mezcla de los compuestos aquí reclamados y además de su efecto de sinergismo inesperado, la persona medianamente versada en la materia en la materia no podría haber llegado a ella de manera obvia, evidente, e inmediatamente basándose en D1 o D2.

8. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por la Examinadora en su primer 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

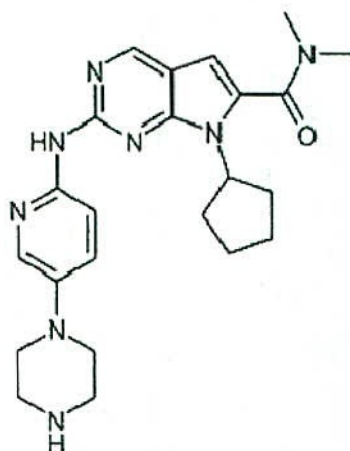
Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado.

² Ibidem. Sección 10.8.1.

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

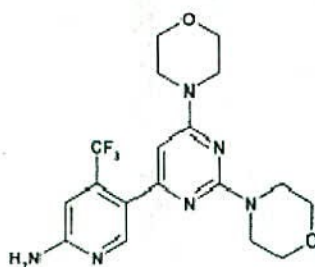
1. Una combinación, caracterizada porque comprende un primer agente que es un inhibidor de cinasa 4 dependiente de ciclina o cinasa 6 dependiente de ciclina (CDK4/6) y un segundo agente que es un inhibidor de PI3Cinasa, donde el inhibidor CDK4/6 es el Compuesto A descrito por la Fórmula A:



Fórmula A

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Y el agente inhibidor PI3cinasa es el Compuesto B1 descrito por la Fórmula B1:



Fórmula B1

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
