

Recursos de reposición

1	Datos del Solicitante / Titular				
Nombre:	CONNEXIOS LIFE SCIENCE PVT LTD		Dirección Electrónica:	tobos@tobos.com.co	
Dirección:	No. 49, Shilpa Vidya, First Main Road, J P Nagar 3rd Phase		Domicilio/País de constitución:	INDIA - BANGLA - BANGALORE	
Identificación: ☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☒ EMPRESA EXTRANJERA ☐ PASAPORTE ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ NIT Número: 936438-					
2	Datos de las Creaciones				
Identificación de la Creación		No. de Certificado	Vigencia	No. de Expediente	Tipo Trámite
DERIVADOS DE AZA ADAMANTANO COMO INHIBIDORES DE 11?- HIDROXIESTEROIDE DESHIDROGENASA		000000		14158009	PCT- PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II
3	Texto de la Comunicación		Se presenta Recurso de Reposición en contra de la Resolución No.94600 de 28 de octubre de 2015.		

4	Anexos
☒ Anexos	

Doctor

Pablo Felipe Robledo del Castillo

Superintendente de Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

TOBOS ABOGADOS S.A.S.

Calle 151 No. 18A-34

Oficina 409 Bogotá D.C.

C.P. 110131166 - Colombia

NIT 900.367.556-3

Tel +57 1 812 3335

Cel +57 320 334 0887

Fax +57 1 812 3335

<http://www.tobos.com.co>

tobos@tobos.com.co

Referencia: Solicitud de patente No. 14-158009

Solicitante: Connexios Life Science PVT. LTD

Título del Invento: Derivados de Aza Adamantano como inhibidores
de 11 β -Hidroxiesteroide Deshidrogenasa

RECURSO DE REPOSICIÓN

ANDREA TOBOS MATEUS, mayor de edad y vecina de Bogotá D.C., identificada como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderada de la sociedad Connexios Life Science PVT. LTD, domiciliada en Bangalore, India; respetuosamente me dirijo a usted con el fin de interponer RECURSO DE REPOSICIÓN contra la Resolución No. 84600 de fecha 28 de octubre de 2015, notificada por listado No. 044 del 03 de noviembre de 2015, con el propósito de que se revoque la mencionada resolución.

1. PETICION

1.1. Que se revoque la Resolución 84600 de fecha 28 de octubre de 2015, y en su lugar, se otorgue patente de invención para la totalidad de las reivindicaciones del invento titulado “*Derivados de Aza Adamantano como inhibidores de 11 β -Hidroxiesteroide Deshidrogenasa*”.

2. FUNDAMENTOS DEL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

El Superintendente de Industria y Comercio considera que las reivindicaciones 1 a 21, presentadas el 06 de octubre de 2015 junto con la respuesta al examen de patentabilidad, según artículo 45 de la Decisión 486, no cumplen con el requisito de nivel inventivo debido a las divulgaciones contenidas en dos documentos del estado de la técnica; y en consecuencia, niega el derecho de patente para la totalidad de reivindicaciones de este invento.

El Superintendente de Industria y Comercio fundamenta su decisión en las siguientes consideraciones:

“(…) como se mencionó anteriormente, los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1, porque divulgan compuestos que presentan actividad inhibitoria de la 11- β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (11 β -HSD) tipo 1. La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y los compuestos de D1 consiste en un átomo de nitrógeno como parte del anillo central azatriciclo.

Sin embargo, estas diferencias señaladas no parecen conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja a los compuestos reclamados en esta solicitud, ya que no parecen presentar propiedades superiores en comparación con los compuestos del estado de la técnica cercano.

No existe una comparación que sustente la mejoría técnica de los compuestos de la presente invención frente a los que se conocen en el estado del arte. Cabe recordar que los compuestos revelados en D1 ya divulgaban actividad inhibitoria de la 11- β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (11 β -HSD) tipo 1, tal como lo realiza la presente invención. Se resalta además que los compuestos del documento D1 muestran inhibición 11 β -HSD-1 por encima del 60% (compuestos clasificados como "a"), como lo es, entre otros, el compuesto 34, página 115 de D1. Es decir que tales modificaciones en los heterátomos de anillos de compuestos conocidos por su actividad o mecanismo de acción, 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 anillos sustituyentes o principales 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, es decir, que se sabe que con algunas modificaciones en los sustituyentes, en anillos o en la posición de estos 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 la posición de los heterátomos del anillo principal o en la posición de sus sustituyentes. Lo anterior es importante, porque en la presente invención se propone una modificación estructural que simplemente consiste en adicionar un nitrógeno en el anillo principal, pero que, como se mencionó anteriormente, al no existir una comparación entre las dos invenciones se consideran variaciones estructurales de rutina y no se cumple el requisito de nivel inventivo.

El documento D2 ya realizaba sugerencias para llegar a los compuestos de la presente invención. Particularmente ensena compuestos de amidas sustituidas para la modulación de la actividad de 11- β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11 β -HSD-1), tal como se realiza en la presente invención, en donde se encuentra un heteroátomo de nitrógeno como parte de los anillos tricíclicos allí propuestos (ver reivindicación 2). Además, nótese que en la tabla 1 de dicho documento D2, se observan datos de los ensayos de inhibición 11 β -HSD1, calculados en IC50 de 1nM (compuestos 1-21, 1-28, 1-60, 1-73), 2 nM (compuestos 1-55, 1-64, 2-1), 3 nM (compuestos 1-59, 1-66, 2-4), 4 nM (compuestos 1-27, 1-32, 1-65, 1-82, 2-5), entre otros valores igualmente inferiores a 250 nM, tal como se presentan en la presente invención, es decir en el mismo rango de actividad.

Frente a estos argumentos esta Superintendencia se permite señalar lo siguiente: En primer lugar se deben observar las diferencias estructurales entre la invención y los documentos del estado del arte, para así poder analizar si tales diferencias atribuyen algún efecto técnico sorprendente o inesperado que no se tema con los compuestos del arte previo. Así las cosas, encontramos que la diferencia sustancial entre los compuestos de D1 y los de la presente invención radica exclusivamente en la presencia de un átomo de nitrógeno en el anillo central, que no se encuentra en los compuestos de D1. Ahora bien, dicha diferencia se suple completamente cuando observamos el documento D2 que revela exactamente el mismo anillo que ahora se reclama en la presente invención, realizando una clara sugerencia para la modificación del mismo si se tiene en cuenta que tanto el documento D1 como el documento D2 son compuestos que presentan actividad inhibitoria de la 11- β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (11 β -HSD) tipo 1. En este punto vale la pena señalar, que la solicitante no comparo la actividad de los compuestos por ella reclamados frente a los del estado del arte y por tanto no se puede atribuir ninguna ventaja que sea evidente sobre D1 o D2. De hecho, el segundo aspecto a revisar frente a los argumentos mencionados por la solicitante, es la actividad reportada en la presente invención sobre la inhibición 11- β -HSD1, calculada en IC50 (nM), versus la que se reporta en el estado del arte, en donde la solicitante menciona que los compuestos atm reclamados mostraron valores inferiores a 100 nM (30 de ellos), pero si observamos el documento D2 podemos ver que los compuestos allí enseñados ya mostraban actividad en el mismo rango e inclusive con valores puntuales superiores a los de la presente invención. Por ejemplo, en la tabla 1 de D2, se ensenan datos en IC50 de 1nM (compuestos 1-21, 1-28, 1-60, 1-73), 2 nM (compuestos 1-55, 1-64, 2-1), 3 nM (compuestos 1-59, 1-66, 2-4), 4 nM (compuestos 1-27, 1-32, 1-65, 1-82, 2-5), entre otros también inferiores a 100 nM, lo que demuestra que no existe ninguna mejoría técnica o algún efecto técnico superior de los compuestos de la presente invención frente al estado del arte, sino que por el contrario, el estado del arte ya mostraba compuestos con actividad igual o superior. Es decir que no existe soporte para reconocer nivel inventivo en la presente invención."

3. FUNDAMENTO DEL RECURSO

3.1. OBJETO DE LA INVENCION.

La invención bajo estudio se refiere a compuestos inhibidores de 11 β -Hidroxiesteroide Deshidrogenasa para que puedan ser utilizados en el tratamiento de enfermedades como la diabetes por cuanto se ha demostrado que al inhibir la 11 β -Hidroxiesteroide Deshidrogenasa Tipo 1 (11 β HSD1) se mejora la sensibilidad a la insulina y reduce el colesterol en plasma.

En consecuencia, la presente invención comprende una composición farmacéutica que contiene un compuesto que es un inhibidor de la 11 β -Hidroxiesteroide Deshidrogenasa y un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables para ser utilizada en la prevención o tratamiento de una condición asociada con la actividad de 11 β -Hidroxiesteroide Deshidrogenasa en un mamífero.

3.2. LA PRESENTE SOLICITUD DE PATENTE CUMPLE CON EL REQUISITO DE NIVEL INVENTIVO.

La Superintendencia de Industria y Comercio -SIC- niega la presente solicitud de patente argumentando su falta de nivel inventivo en las siguientes publicaciones:

D1: WO2009106817 "Compund" del 09 de septiembre de 2009.

D2: WO2008134221 "Pharmaceutical use of substituted amides" del 06 de noviembre de 2008.

La presente invención cuenta con nivel inventivo frente a las enseñanzas divulgadas en D1 y D2, debido a que dichas enseñanzas no llevan de forma inmediata a la solución propuesta por la solicitud y los resultados encontrados por los inventores de la composición ahora reclamada hacen que se cumpla el requisito de nivel inventivo.

La Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad elaborada por la Delegatura de Propiedad Industrial de la SIC establece los siguientes indicios de la existencia de nivel inventivo:

"2.13.5.3.1 Indicios de la existencia de nivel inventivo

En las siguientes situaciones se considera que hay indicios de nivel inventivo:

- Problema técnico sin resolver antes de la invención*
- Si la invención reivindicada resuelve un problema técnico que se ha intentado resolver desde mucho tiempo atrás pero no se había logrado con éxito, la invención tiene nivel inventivo porque representa un avance tecnológico.*
- Superación de un prejuicio técnico (porque los expertos se encuentran muy lejos de la solución): prejuicio técnico es el hecho de que los especialistas, en el campo técnico correspondiente, piensen que sólo hay una forma de resolver el problema técnico. Si la invención se realiza para eliminar dicho prejuicio, adoptando medios técnicos no utilizados anteriormente, es indicio a favor de la existencia de nivel inventivo.*

- *Simplicidad: reemplazo de máquinas o procedimientos complicados por versiones más simples.*
- *Efecto técnico sorprendente.*
- *Superación de dificultades no resueltas por las técnicas rutinarias.*
- *Necesidad de más de dos documentos para examinar nivel inventivo.*
- *En un proceso: eliminación de una etapa considerada necesaria, sin que ello produzca un efecto perjudicial.*
- *Transferencia de la manera de hacer las cosas desde un campo de la tecnología no relacionado con el invento.*¹

Precisamente las enseñanzas contenidas en D1 y D2 no llevan de forma inmediata a la invención propuesta en las reivindicaciones 1 a 21 por cuanto los documentos D1 y D2, a pesar de que se refieren a invenciones relacionadas con composiciones que modulan o inhiben la 11 β -Hidroxiesteroide Deshidrogenasa, la presente invención plantea una alternativa de composiciones las cuales no son derivables de manera inmediata de la información contenida en los documentos D1 y D2.

En concreto se puede afirmar que el presente invento cuenta con nivel inventivo en la medida que se pueden encontrar los siguientes indicios de nivel inventivo:

- Superación de un prejuicio técnico:

En este caso, los inventores desarrollaron unas composiciones que son alternativas a las composiciones que ya se encontraban en el estado de la técnica para el tratamiento de la diabetes y que tiene una fórmula química diferente a la de los compuestos de la actualidad, y aun así, demostraron tener actividad deseable en la inhibición de la 11 β -HSD-1 que tiene efecto sobre la sensibilidad a la insulina y reduce el colesterol en plasma.

El perjuicio está en que los especialistas habían desarrollado ya unos compuestos con actividad para inhibir la 11 β -Hidroxiesteroide Deshidrogenasa pero siempre se tenía el inconveniente de que los compuestos no fueran a interferir en otras enzimas, sino que fueran altamente selectivos. Es por eso que con los compuestos que ahora se presentan se supera el perjuicio de que al cambiar aspectos en su fórmula química, se cambiaran también aspectos en su actividad, y dejaran de ser compuestos selectivos para la 11 β -Hidroxiesteroide Deshidrogenasa y además no interfieren con el funcionamiento de enzimas relacionadas estrechamente, tales como 11 β -HSD-2 que se conoce como que proporcionan un efecto protector en el cuerpo.

- Efecto técnico sorprendente:

En la descripción aportada se presentan datos de la eficacia de las composiciones de la invención, representadas en aproximadamente 200 compuestos ejemplo, en donde se realizó un ensayo de inhibición de HSD11 β 1 *in vitro* utilizando células de CHO (del inglés Chinese hamster ovary, células derivadas de ovario

¹ Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad emitido por la Superintendencia de Industria y Comercio, Delegatura para la Propiedad Industrial, Dirección de Nuevas Creaciones. Diciembre 2012. Páginas 99 y 100.

de hámster chino) a las cuales después de un proceso de cultivo, expresión y transfección, las células se tripsinizaron y se incubaron. La inhibición de la actividad enzimática fue medida calculando la conversión de cortisona a cortisol por el método LC/MS-MS, por cuanto los inventores de la composición basaron sus análisis en la hipótesis de que la inhibición de 11 β -HSD-1 podría evitar la reactivación de la cortisona en cortisol y proteger contra los efectos deletéreos mediados por la glucocorticoides en la supervivencia neuronal y otros aspectos de la función neuronal, incluyendo deterioro cognitivo, la depresión, y el aumento del apetito. El IC50 en nM se calculó y los resultados se sintetizaron en la Tabla 1 encontrando que aproximadamente 30 de los compuestos evaluados reportaron valores menores o iguales a 100 nM lo que sugiere que estos compuestos son muy eficaces en la inhibición de la de 11 β -HSD-1 y por ende, evitan con una pequeña concentración la conversión de la cortisona en cortisol.

Sin embargo, el Superintendente comenta ante estos resultados que: *“(...) frente a los argumentos mencionados por la solicitante, es la actividad reportada en la presente invención sobre la inhibición 11- β -HSD1, calculada en IC50 (nM), versus la que se reporta en el estado del arte, en donde la solicitante menciona que los compuestos atm reclamados mostraron valores inferiores a 100 nM (30 de ellos), pero si observamos el documento D2 podemos ver que los compuestos allí enseñados ya mostraban actividad en el mismo rango e inclusive con valores puntuales superiores a los de la presente invención. Por ejemplo, en la tabla 1 de D2, se enseñan datos en IC50 de 1nM (compuestos 1-21, 1-28, 1-60, 1-73), 2 nM (compuestos 1-55, 1-64, 2-1), 3 nM (compuestos 1-59, 1-66, 2-4), 4 nM (compuestos 1-27, 1-32, 1-65, 1-82, 2-5), entre otros también inferiores a 100 nM, lo que demuestra que no existe ninguna mejoría técnica o algún efecto técnico superior de los compuestos de la presente invención frente al estado del arte, sino que por el contrario, el estado del arte ya mostraba compuestos con actividad igual o superior. Es decir que no existe soporte para reconocer nivel inventivo en la presente invención.”*

Pero hay que dejar en claro que los compuestos de D2 son diferentes a los de la presente invención, y por ende, no es dable comparar su eficacia, por cuanto son compuestos con diferente estructura.

Lo que debe ser atribuido a la invención es que a pesar de los cambios de estructura, los compuestos de la invención logran eficazmente:

- Ser útiles en la preparación de medicamentos para el tratamiento de la diabetes, por cuanto presentan unas condiciones fisicoquímicas especiales que ayudan a la preparación de formas farmacéuticas amigables con los pacientes y que su dosificación sea baja. Una dosificación preferida será un intervalo de aproximadamente 0.01 a 300 mg por kilogramo de peso corporal por día.
- Los compuestos de la invención demostraron tener actividad deseable en la inhibición de la 11 β -HSD-1 sin interferir la actividad de otras enzimas importantes para los humanos; y

- Evitan con una pequeña concentración administrada la conversión de la cortisona en cortisol no deseada porque el cortisol puede llevar a la atrofia muscular, y tiene un efecto negativo en la resistencia de la insulina.

Es así como debe evaluarse el nivel inventivo de la presente invención, y dado que ninguno de los documentos D1 y D2 se refieren a los compuestos objeto de la presente solicitud, pues no es dable concluir que afectan el nivel inventivo de los compuestos de Connexios, dado que estos: superan un perjuicio de la técnica y presentan efecto técnico sorprendente.

Por tanto, el solicitante considera que ha demostrado que el compuesto reivindicado cumple con los requisitos de patentabilidad exigidos por la Superintendencia de Industria y Comercio, y solicita que se le conceda el derecho de patente atendiendo a sus esfuerzos en la investigación y desarrollo de medicamentos innovadores para la gestión de enfermedades muy frecuentes pero a la vez complejas, tal como son las distintas condiciones dolorosas.

Por lo tanto se solicita el reconocimiento de la actividad inventiva de todas las reivindicaciones de la presente solicitud.

4. NOTIFICACIONES

Recibiré notificaciones en mi oficina ubicada en la Calle 151 No. 18 A - 34 oficina 409 de la ciudad de Bogotá, D.C. Colombia.

Atentamente,

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Andrea Tobos Mateus', written over a horizontal line.

ANDREA TOBOS MATEUS

C.C. 52.223.325 de Bogotá

T.P. 148648