

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente N° 14-048.375

Solicitud de Patente de Invención titulada: “(R)-7-(2-(1-(4-BUTOXIFENIL)-2-METILPROPAN-2-ILAMINO)-1-HIDROXIETIL)-5-HIDROXIBENXO[d]TIAZOL-2(3H)-ONA Y SALES DE LA MISMA”

Solicitante: NOVARTIS AG

Nuestra Ref.: P2014/000024

RESPUESTA AL OFICIO No. 9260, NOTIFICADO EL 8 DE SEPTIEMBRE DE 2016

(SEGUNDO 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 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 al Capítulo Reivindicatorio presentado junto con mi respuesta al primer examen de fondo, de fecha 29 de abril de 2015. Así, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado se introdujeron los siguientes cambios:

- se corrigió la estructura química que se encuentra en la Reivindicación 1, al retirar un grupo metilo que había sido incluido por error;
- se eliminó la Reivindicación 7.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas en el 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 original. Por el contrario estas corresponden a una limitación de la materia reclamada.

2. a- El Examinador señala que el título de la invención es demasiado general y no refleja las características técnicas reclamadas en las reivindicaciones.

b- Considero superada la anterior objeción, en tanto el título de la presente solicitud se ha modificado de acuerdo con las sugerencias del Examinador:

(R)-7-(2-(1-(4-BUTOXIFENIL)-2-METILPROPAN-2-ILAMINO)-1-HIDROXIETIL)-5-HIDROXIBENZO[d]TIAZOL-2(3H)-ONA Y SALES DE LA MISMA

3. a- El Examinador eleva las siguientes objeciones respecto a la claridad de las reivindicaciones:

- se debe corregir la estructura del compuesto de la Reivindicación 1, pues le sobra un grupo metilo, cuando en esa posición debería existir un grupo hidrógeno, de acuerdo con lo divulgado en el Capítulo Descriptivo;
- la Reivindicación 5 carece de concisión, pues no especifica el vehículo farmacéuticamente aceptable que se encuentra en la composición;
- la Reivindicación 7 tampoco es concisa, pues la expresión “y uno o más co-agentes terapéuticamente activos” es muy general y abarca muchas posibles combinaciones que no encuentran soporte en el Capítulo Descriptivo;
- adicionalmente, la expresión “una combinación” en el preámbulo de la Reivindicación 7 tampoco es clara, pues no define si se hace referencia a la asociación de diferentes activos en una composición farmacéutica o en un kit de partes. La expresión objetada es el resultado de combinar los principios activos, pero no define la forma en la cual se combinan.

b- En respuesta a las objeciones, llamo respetuosamente la atención del Examinador sobre las limitaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, como lo indiqué en el numeral 1 del presente memorial. En particular, la corrección de la estructura del compuesto de la Reivindicación 1 y la eliminación de la Reivindicación 7, por lo que considero superadas las objeciones en contra de dichas reivindicaciones.

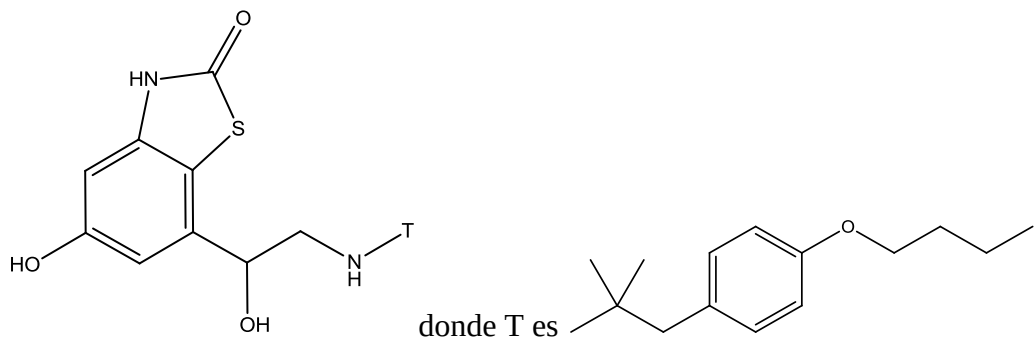
Ahora bien, respecto a la composición de la Reivindicación 5 me permito recordar que un inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad del concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste, siempre y cuando se conserve el principio de unidad de invención y no haya arte previo que afecte su patentabilidad. Es decir, una reivindicación puede ser tan amplia como se requiera o puede contener la información que el inventor considere necesaria, para así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado, que en el presente caso comprende los compuestos de la invención en cualquier forma comercial. Por lo tanto, la patentabilidad de las reivindicaciones que reclaman composiciones generales, recae en la novedad y nivel inventivo de los compuestos de la invención. Así, en el presente caso, la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto corresponde al concepto inventivo desarrollado por el inventor, y no debería existir obligación alguna de limitar las composiciones reivindicadas, por ejemplo, definir e vehículo farmacéuticamente aceptable, pues esta medida reduciría injustamente el concepto inventivo a que el inventor tiene derecho.

En este sentido, también 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 limitaría injustamente el derecho del inventor a reclamar el alcance del concepto inventivo desarrollado, y facilitaría que un competidor pueda aprovecharse del conocimiento generado por la invención sin incurrir en posibles actos de infracción, por medio de la modificación de características no esenciales, lo cual desdibuja por completo los propósitos del sistema de patentes.

Así las cosas, considero respetuosamente que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto 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.

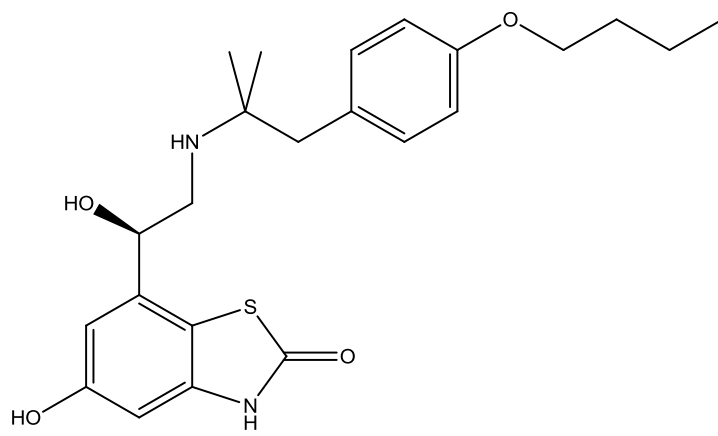
3. a- El Examinador anota que las Reivindicaciones 1 a 7 carecen de novedad a la luz de la solicitud de patente WO20016/056471 (D1).

El Examinador realiza una comparación de las características técnicas esenciales de la Reivindicación 1 con la materia divulgada en D1. En particular, el Examinador señala que D1 divulga un compuesto de Fórmula (I):



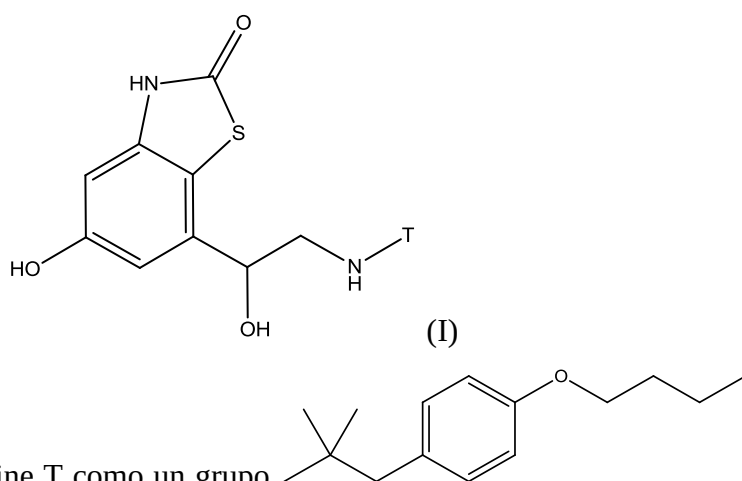
y sus formas isoméricas individuales ópticamente activas o mezclas de éstas. Entre éstas se encuentran los isómeros R y S (p. 5, líneas 1 a 6, P. 48, Ejemplo 4), y/o sus sales farmacéuticamente aceptables (p. 4, líneas 45 a 29). Los anteriores compuestos anticipan el compuesto de la Reivindicación 1, por lo que éste carece de novedad.

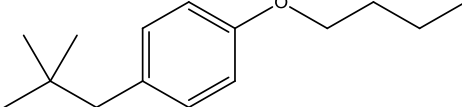
b- En primer lugar, vale la pena señalar que la presente invención pretende protección para el compuesto (*R*)-7-(2-(1-(4-butoxifenil)-2-metilpropan-2-ilamino)-1-hidroxietil)-5-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona, que tiene la siguiente fórmula estructural:



esto es, el isómero R del compuesto 7-(2-(1-(4-butoxifenil)-2-metilpropan-2-ilamino)-1-hidroxietil)-5-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona en su forma libre, así como sales farmacéuticamente aceptable del mismo, y en especial, las sales acetato y glicolato (Reivindicaciones 3 y 4).

De otra parte, D1 se refiere de manera general a compuestos de Fórmula (I):



En el Ejemplo 4 de D1 se define T como un grupo  (página 18 de D1). Adicionalmente, como lo señala el Examinador, la página 5 indica que los compuestos de D1 incluyen, al menos, un átomo de carbono asimétrico, por lo que abarcan los isómeros individuales ópticamente activos R y S, y mezclas de los mismos.

En vista de la materia divulgada por D1 y aquella reclamada en la presente invención, resulta pertinente llamar la atención del Examinador sobre el hecho que a pesar de lo anterior, dicho documento **no enseña explícitamente el isómero R** del compuesto 7-(2-(1-(4-butoxifenil)-2-metilpropan-2-ilamino)-1-hidroxietil)-5-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona, a pesar de que se encuentre comprendido en la divulgación general de D1.

La Superintendencia de Industria y Comercio (SIC), en su Guía para Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de Utilidad (en adelante, Guía de la SIC) define, adopta y acepta el concepto de patente de selección en cuanto a invenciones farmacéuticas, y, en particular, para compuestos, de manera que consiste en una patente que “reivindica un solo elemento, o un grupo pequeño de elementos que pertenecen a un grupo extenso de elementos ya conocidos”¹. La SIC define que para la evaluación de novedad de una patente de selección, es importante tener en cuenta que “una fórmula general del estado de la técnica no anula la novedad de un compuesto o subgrupo de compuestos reivindicados incluidos en ella”², concluyendo que “si el grupo específico de compuestos reivindicado no está descrito explícitamente en algún antecedente del estado de la técnica por su nombre químico, ni por su fórmula química y está alejado de los ejemplos del estado de la técnica y de los extremos, tal grupo reivindicado es nuevo (selección)”³. Así, para la SIC es claro que si no existe tal divulgación concreta, entonces los compuestos serán considerados como una **selección nueva**. La Guía de la SIC continua

¹ Superintendencia de Industria y Comercio. (2014). Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad. Sección 3.5.1.

² Ibídem. Sección 3.5.4.

³ Ibídem, p. 200.

explicando que “un producto reivindicado formado por la selección de dos o más elementos, a partir de dos o más listas de elementos de un producto del estado de la técnica, es nuevo. En tal caso, la patente de selección se considera nueva, dado que “Una expresión general del estado de la técnica no anula la novedad de un elemento particular que se reivindica y que está incluido dentro de tal expresión general”⁴.

En el presente caso, el compuesto específico de la Reivindicación 1 es una selección novedosa a partir de las divulgaciones del arte previo pues provienen de la selección de dos listas diferentes, donde dicha selección no se encuentra sugerida por el arte previo. En particular, la Guía de la SIC establece que la selección a partir de dos o más listas es un criterio determinante para definir si una invención de selección es novedosa o no. Dicho criterio se explica en la Guía de la SIC de la siguiente manera: “si un documento del estado de la técnica divulga dos o más listas de elementos, una invención que consiste en la selección de elementos de ambas listas se considerará nueva”⁵.

Aunque a primera vista tales listas no sean evidentes en el presente caso, es claro que la primera lista de la cual se hace una selección es elegir el compuesto del Ejemplo 4 a partir de los miles de compuestos posibles comprendidos en la Fórmula (I) de D1, y específicamente, en la lista de ejemplos de las páginas 17, 18 y 19. Es decir, para llegar a la presente invención, la persona medianamente versada en la materia habría tenido que seleccionar el compuesto del Ejemplo 4 a partir de una lista indeterminada de compuestos dentro del alcance de la Fórmula (I), y específicamente, dentro de una lista de 18 diferentes compuestos explícitamente ilustrados en D1 (los 18 ejemplos). La segunda selección que se habría tenido que hacer es la del isómero (R) entre 3 posibles opciones: una mezcla racémica, el isómero R y el isómero S.

En conclusión, y a la luz de lo establecido por la Guía de la SIC, la presente invención corresponde a una selección novedosa de la materia divulgada en D1, ya que en dicho documento no se revela de manera explícita, individual y concreta el isómero R aquí reclamado, y dicho compuesto corresponde a la selección de dos listas posibles, cumpliendo con los requisitos exigidos por dicha Guía, por lo que el compuesto reclamado en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto es novedoso respecto a D1.

c- Ahora bien, habiendo superado la novedad de la invención de selección, resulta relevante resaltar que de acuerdo con la Guía de la SIC, dicha selección será patentable solo si

⁴ Ibidem, p. 201.

⁵ Ibidem. Sección 3.5.2.1

tienen nivel inventivo todos los compuestos del subgrupo, esto es, “un efecto o actividad técnica no descrita en el estado de la técnica y además, es inesperada”⁶.

En el presente caso, y como lo expliqué en mi respuesta al primer examen de fondo y la Resolución que negó la solicitud de patente, el isómero R reclamado en la presente invención presente una altísima e inesperada actividad agonista sobre los adrenoreceptores $\beta 2$ respecto a conocidos agonistas de dicho receptor, y en particular, cuando se compara con el isómero S del mismo compuesto.

La evidencia técnica que soporta la anterior afirmación se encuentra en el Capítulo Descriptivo de la presente invención, en particular, los Ejemplos 10 y 15. El Ejemplo 10 muestra el perfil celular *in vitro* del compuesto de la invención (Compuesto A – isómero R – resaltado en negrilla, subrayado y en color rojo en la tabla a continuación), su enantiómero (Compuesto B – isómero S – en color azul en la tabla a continuación), su racemato (Compuesto A/B) y formoterol (reconocido agonista de los adrenoreceptores $\beta 2$):

Compuestos	Células CHO# EC50 (% Emax)			Células primarias; respuesta AMPc EC50 (E _{max} %)		
	AR $\beta 2$	$\alpha 1$ AR	A1A AR	Human SKMC	Rata skMC	Cardiomiocitos de rata
Formoterol	0,7 nM (99% **)	85 nM (86% **)	190 nM	0,2 nM	0,9 nM	2,9 nM
Compuesto A (R)	5,6 nM (88% **)	560 nM (32% **)	> 10 mM	0,7 nM (96% *)	3,4 nM (98% *)	5,7 nM (71% **)
Compuesto B (S)	950 nM (83% **)	> 10 mM	> 30 mM	280 nM (100% *)	n.d	n.d.
Compuesto A/B	11 nM (87% **)	684 nM (38% **)	n.d	0,63 nM (100% *)	n.d	n.d.
Sal de acetato del Compuesto A (R)	2,5 nM (91% **)	n.d.	n.d.	1,7 nM (93% **)	n.d.	n.d.

Si se compara la actividad en las células CHO de los dos isómeros del compuesto 7-(2-(1-(4-butoxifenil)-2-metilpropan-2-ilamino)-1-hidroxietil)-5-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona, se evidencia que mientras el compuesto reclamado presenta un EC₅₀ de 5.6nM para el adrenoreceptor $\beta 2$ (AR $\beta 2$), el isómero S presenta un un EC₅₀ de 950nM para el mismo receptor. Esto es, el isómero R aquí reclamado es sorprendentemente **169 veces más activo** que el isómero S, lo cual no se puede predecir o prever a partir de las divulgaciones de D1.

⁶ Ibidem, Sección 3.5.5.

La anterior tabla también demuestra que el isómero R de la presente invención es específico para el adrenoreceptor β_2 , pues su actividad respecto al adrenoreceptor β_1 no es significativa (EC_{50} de 560nM), siendo 100 veces menos activo que para el adrenoreceptor β_2 . Vale la pena aclarar que en el campo biomédico, menores valores de EC_{50} representan una mayor afinidad del compuesto por su receptor, por lo que se requiere de una menor cantidad de fármaco para obtener una respuesta deseada. Así, para obtener una respuesta del adrenoreceptor β_1 se necesita 100 veces una mayor concentración del isómero R aquí reclamado respecto a la concentración necesaria para activar el adrenoreceptor β_2 . La selectividad y especificidad del compuesto reclamado se confirma en su bajísima actividad sobre los adrenoreceptores α_1A (α_1A AR), reportando un EC_{50} de más de 10 μ M.

De otra parte, el Ejemplo 15 evalúa el efecto del Compuesto A (compuesto reclamado de la Reivindicación 1), su enantiómero (Compuesto B – Isómero S) y su racemato (Compuesto A/B) sobre el receptor 5-HT_{2c} de la serotonina:

Serotonina 5- HT _{2c}	Unión	CHO EC_{50} (E_{max} %)
5- HT	n.d.	0,24 nM
Compuesto A (R)	11 μ M	280 nM (83%)
Compuesto B (S)	0,8 μ M	19,7 nM (99%)
Compuesto A/B	1,7 μ M	25 nM (113%)

Tal y como se desprende de la anterior tabla, el Compuesto A (el enantiómero R reclamado en la Reivindicación 1) es **50 veces menos activo sobre el receptor 5-HT_{2c} de la serotonina** en comparación con la actividad agonista de β_2AR , mientras que su enantiómero, el compuesto B (el enantiómero S) es muy débil en β_2AR con un EC_{50} de 950 nM pero mucho más potente sobre 5-HT_{2c} con un EC_{50} de 19.7 nM. Más importante aún es llamar la atención sobre cómo los datos anteriores muestran que el compuesto de la presente invención es selectivo sobre adrenoreceptor β_2 , lo cual es una clara evidencia de nivel inventivo en tanto son resultados sorprendentes e inesperados sobre el isómero S.

Ahora bien, respecto a la actividad del compuesto reclamado, cualquier persona desprevenida podría pensar a partir de la tabla del Ejemplo 10 que el formoterol es mucho más activo sobre el adrenoreceptor β_2 , pues presenta un EC_{50} de 0.7nM, menor al del isómero R. Sin embargo, el compuesto reclamado presenta menos efectos indeseados que el formoterol como se demuestra en los resultados de los ensayos *in vivo* de los Ejemplos 11 a 14 del Capítulo Descriptivo. A

partir de dichos resultados se demuestra que el compuesto reclamado en la Reivindicación 1 (Isómero R – Compuesto A):

- Es 169 más activo que el isómero S del mismo compuesto;
- Es selectivo y específico sobre $\beta 2AR$, reportando casi nula actividad sobre $\beta 1AR$, $\alpha 1A$ AR y 5-HT_{2C} de la serotonina;
- al comparar su actividad con formoterol, dicho compuesto no incrementa la masa del corazón, mientras que el formoterol induce hipertrofia del músculo esquelético e incrementa la masa del corazón (Ejemplo 11 – Figura 1);
- no tiene efectos en la contracción del atrio izquierdo (del corazón) y tiene menos efectos directos en la actividad del marcapasos cuando se compara con el formoterol (Ejemplo 12);
- incrementa menos el ritmo cardíaco al compararse con los efectos del formoterol (Ejemplos 13 y 14).

Ninguno de los anteriores resultados podían ser esperados o previstos a partir de la divulgación de D1, en especial, las claras diferencias y ventajas del compuesto reclamado al compararse con su isómero S o la mezcla racémica de los dos. En vista de los resultados del isómero R de la presente invención, se corrobora la existencia de una ventaja inesperada obtenida por las características estructurales particulares del compuesto reclamado, compuesto que por demás, no está explícitamente divulgado en D1, y en donde dicho documento no sugiere la selección a partir de las listas explicadas anteriormente, por lo que su selección no es sugerida por el arte previo y sus resultados son claramente sorprendentes.

La falta de sugerencia del arte previo que guíe o motive a la persona medianamente versada en la materia a la selección realizada y la sorpresividad de los resultados evidenciados por dicha selección son los dos requisitos esenciales para el otorgamiento del derecho de patente en invenciones de selección, y como se ha demostrado anteriormente, dichos requisitos se cumplen para la presente invención, por lo que deben ser reconocidos por el Examinador.

4. Finalmente, me permito señalar que en relación con la invención de la presente solicitud, el privilegio de patente ha sido otorgado por parte de la Oficina de Patente de Europa (EP2753609), que tiene una regulación similar para el análisis de las invenciones de selección (EPO Guidelines for Examination, Parte G, Capítulo VI, Sección 8 y Capítulo VII, Sección 12).

De hecho, las Reivindicaciones 1 a 3, 5 y 6 incluidas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto al presente memorial corresponden a las Reivindicaciones 1 a 5 concedidas en Europa.

Aunque las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, es a la vez cierto que los criterios de patentabilidad en los que deben fundamentarse el análisis de solicitudes de patente, en particular en cuanto al nivel inventivo se refiere, son análogos globalmente, y concesiones en otras jurisdicciones sugieren el cumplimiento de dichos requisitos, ya que claramente, los criterios de evaluación y estudio aplicados para determinar la novedad y nivel inventivo resultan equivalentes a los que la Superintendencia debe emplear, establecidos de manera semejante por las legislaciones de patentes a lo largo del mundo entero. En particular, en el tema de las invenciones de selección, los criterios de reconocimiento de la novedad y el nivel inventivo hechos por la EPO son muy similares a los de la SIC, por lo que la concesión de las mismas reivindicaciones en Europa es un indicio claro del cumplimiento de tales requisitos por la presente invención.

5. Finalmente, si el Despacho lo considera necesario, solicito amablemente proceda a realizar un tercer examen de fondo, para lo cual adjunto el comprobante de pago de la tasa de examen correspondiente. De otra forma, considero que la presente solicitud cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos por la Decisión 486 y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho 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;
- Comprobante de pago correspondiente a la tasa de examen.