

P-4110

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **14-014.339**

Solicitud de patente a nombre de **REPROS THERAPEUTICS INC.**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada sustituta de la sociedad REPROS THERAPEUTICS INC., de acuerdo con la sustitución a mi favor presentada el 19 de noviembre de 2015, domiciliada en Texas, Estados Unidos de América, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **10861** notificado el 30 de septiembre de 2016, relacionado con concepto técnico de fondo, atentamente me permito informar que, con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, se realizan las siguientes modificaciones:

1. Título

De acuerdo con la objeción realizada, se aclara que se modificó el título con el fin de eliminar la referencia al uso de la invención. De esta manera, el título ha sido modificado a: “*METABOLITOS DE TRANS-CLOMIFENO*”.

2. Reivindicaciones

En relación con las objeciones sobre la falta de claridad de las reivindicaciones, presento junto con este memorial nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de dos (2) reivindicaciones, y que reemplaza completamente el presentado anteriormente. Específicamente, se realizaron las siguientes modificaciones:

- 2.1 Se informa que el nuevo capítulo reivindicatorio no incluye la antigua reivindicación 2.
- 2.2 Se definió la expresión “*sal farmacéuticamente aceptable del mismo*”.
- 2.3 Se modificó el preámbulo de las reivindicaciones.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones de claridad, novedad y nivel inventivo planteadas por el examinador en su concepto técnico.

3. Pago de tasas

En relación con el número de reivindicaciones, atentamente nos permitimos decir que no se adjunta tasa por concepto de reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio tiene menor número de cláusulas que el originalmente presentado y en esencia es el mismo objeto pero definido con mayor claridad.

4. Claridad de la solicitud

El solicitante manifiesta que mediante la presentación del nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones, de modo tal que las nuevas reivindicaciones proporcionan claridad y concisión a la invención descrita, siguiendo las recomendaciones realizadas por el examinador en su concepto técnico.

- 4.1 Como primera medida se informa que el capítulo reivindicatorio no incluye la antigua reivindicación 2. De esta manera, las objeciones realizadas a dicha reivindicación han sido subsanadas.

Sin embargo, el solicitante considera que el alcance de la antigua reivindicación 2 es claro para el experto en la materia, quien conoce los ingredientes y las proporciones adecuadas para la preparación de una composición farmacéutica y de hecho, cabe mencionar que las reivindicaciones no deben incluir lo que es bien conocido en la técnica.

- 4.2 Adicionalmente, se aclara que la expresión “*sal farmacéuticamente aceptable del mismo*” ha sido definida en la antigua reivindicación 1. No obstante, el solicitante manifiesta respetuosamente su desacuerdo con el examinador, ya que el experto en la materia entiende el alcance de la expresión objeto de objeción y además, las sales adecuadas se enumeran en la descripción, específicamente en la página 6, línea 29 a página 7, línea 14.
- 4.3 Además, se informa que el preámbulo de las reivindicaciones ha sido modificado a “*una tableta o cápsula de relleno*” con el propósito de dar mayor claridad a la materia reclamada.

En consecuencia, nos permitimos indicar que el presente capítulo reivindicatorio, que incluye dos (2) reivindicaciones, se ajusta a las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486/00.

5. Descripción

Se aclara al examinador que se presenta un nuevo capítulo descriptivo en el cual se ha definido la marca registrada Androxal® por sus características técnicas y adicionalmente, se ha incluido una breve descripción del software Metabolynx®. Dichas modificaciones se han realizado en las páginas 22 y 24. En relación con la marca registrada Micromass®, se aclara que no se considera necesario definirla, dado que la descripción es clara cuando menciona que dicha marca corresponde a un espectrómetro de masas, página 24.

Además, su Despacho indica que la descripción no divulga de manera suficientemente completa la invención de manera que pueda ser ejecutada (o reproducida) por un experto en la técnica, ante lo cual mi mandante expresa su completo desacuerdo como se argumenta a continuación.

El solicitante expresa que la presente solicitud proporciona datos sobre una variedad de mamíferos incluyendo seres humanos y demuestra que los metabolitos primarios de *trans*-clomifeno varían según las especies (obsérvese el Ejemplo 1). Las actuales reivindicaciones están dirigidas a metabolitos que se identifican como

terapéuticamente relevantes en sujetos humanos. Sobre la base de la presente solicitud, el experto en la materia en la fecha de prioridad por lo menos consideraría plausible que los compuestos reclamados actualmente sean terapéuticamente útiles. Como evidencia adicional corroborando que el experto en la materia aceptaría la utilidad de los compuestos de las reivindicaciones 10 y 11, el solicitante presenta el documento Shiau *et al.*, publicado en diciembre de 1998, casi 13 años antes de la fecha de presentación efectiva de la presente solicitud (4 de agosto de 2011). Shiau *et al.* enseña que es bien conocido por el experto en la técnica que es el anillo fenólico y la cadena lateral alquilaminoetoxi voluminosa que dictan la orientación del 4-hidroxitamoxifeno dentro de la cavidad de unión y dificultan el plegado del dominio de unión al ligando de los receptores de estrógenos a una conformación transcripcionalmente activa (Página 932, primer párrafo completo, segunda oración de Shiau *et al.*). Como cada uno de los compuestos de la reivindicación 1 contiene un anillo fenólico y una cadena lateral alquilaminoetoxi voluminosa similar a 4-hidroxitamoxifeno, además de la semejanza en la estructura trifeniletileno, el experto entendería fácilmente que los compuestos reclamados se unirían al receptor de estrógenos en una manera similar y actúan para prevenir el reclutamiento de coactivadores. Además, era bien conocido por el experto en la técnica que muchos compuestos de trifeniletileno permanecen fuertes aglutinantes de ER a pesar de carecer de un anillo fenólico (por ejemplo, tamoxifeno, clomifeno, nafoxidina).

Con respecto a la capacidad del experto en la técnica para ejecutar la presente invención, se observa que Ganchev, Anal Bioanal Chem, 400 (10): 3249-3441 (2011), citado en la acción oficial, proporciona evidencia de que está dentro de la técnica habitual para sintetizar los compuestos de la reivindicación 1 mediante la transformación de citrato de clomifeno disponible comercialmente o mediante síntesis de novo que implica la reacción de McMurry (véase por ejemplo, la Figura 3 de Ganchev). Además, el solicitante también indica que puede observarse Baumann *et al.*, Biochemical Pharmacology, 55: 841 - 851 (1998), que describe la síntesis química de 600 análogos de trifeniletileno sintetizados químicamente por métodos conocidos por el experto antes de la fecha de presentación de la presente solicitud. Por consiguiente, no puede haber duda de que está dentro de la habilidad del experto ordinario sintetizar los presentes compuestos.

Adicionalmente, el solicitante expresa que el examinador no proporciona ninguna explicación racional ni apoyo probatorio para las afirmaciones de que los compuestos reclamados no podrían ser sintetizados por el experto en la materia o no serían terapéuticamente útiles. Los presentes compuestos fueron aislados por el solicitante como *metabolitos reales* de *trans*-clomifeno purificado en tejido hepático humano. Así, a diferencia de Baumann *et al.*, en el que se sintetizó químicamente un gran número (600) de análogos de trifeniletileno y sólo una fracción de los cuales demostró la actividad biológica ensayada, el experto en la materia esperaría razonablemente que los presentes compuestos fueran biológicamente activos y solucionaran el problema técnico.

Cabe resaltar que el documento correspondiente a Shiau *et al.* se adjunta al presente memorial.

6. Novedad y Nivel Inventivo

El examinador establece en su concepto técnico la falta de novedad de las antiguas reivindicaciones 1 a 3 a la luz de las enseñanzas técnicas descritas en los documentos D2¹, D3² y D4³, así como la falta de nivel inventivo de dichas reivindicaciones a la luz de las enseñanzas técnicas divulgadas en los documentos D4 y D5⁴.

En este sentido, me permito decir que el artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que la invención se considera nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. Si de acuerdo con el espíritu de la norma legal indicada, la invención no se considera como nueva si está

¹ Clomiphene Analogs with Activity In Vitro and In Vivo against Human Breast Cancer Cells. Baumann et al. Biochemical Pharmacology, 1998, Vol. 55, No. 6, Págs. 841–851. Disponible en línea en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006295297005741>

² Phenolic Metabolites of Clomiphene: [(E,Z)-2-[4-(1,2-Diphenyl-2-chlorovinyl)phenoxyethyl] diethylamine. Preparation, Electrophilicity, and Effects in MCF 7 Breast Cancer Cells. Ruenitz et al. Journal of Medicinal Chemistry, 1989, Vol. 32, No. 1. Págs. 192-197. Disponible en línea en: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jm00121a035>.

³ Biotransformation of the Antiestrogen Clomiphene to Chemically Reactive Metabolites in the Immature Female Rat. Ruenitz et al. Cancer Research, 1987, Vol. 47, No. 15. Págs. 4015-4019. Disponible en línea en: <http://cancerres.aacrjournals.org/content/canres/47/15/4015.full.pdf>

⁴ A mass spectrometric approach for the study of the metabolism of clomiphene, tamoxifen and toremifene by liquid chromatography time-of-flight spectroscopy. Mazzarino et al. European Journal of Mass Spectrometry, 2008, Vol. 14, No. 3. Págs. 171-180. Disponible en línea en: https://www.impublications.com/content/abstract?code=E14_0171.

“*comprendida*” en el estado de la técnica, dicha norma se está refiriendo, naturalmente, a la totalidad del invento y no a alguno o a algunos de los componentes.

Así, para que la invención pierda su calidad de novedosa, es claro que ella, TODA ELLA, ha de estar contenida en el “*conjunto de conocimientos existentes que son aplicables al proceso industrial*” como define el estado de la técnica el Tribunal de justicia del Acuerdo de Cartagena (Proceso No. 6-IP-89, sentencia de 31 de octubre de 1989, publicada en Jurisprudencia del Tribunal de Justicia del Acuerdo de Cartagena, Tomo 11, BID-INTAL, Buenos Aires, 1994, página 60).

Aplicando lo anterior al caso concreto, para que las razones que aduce ese Despacho para desvirtuar la novedad fuesen ciertas, sería forzoso que se demostrara que la invención de mi mandante esté comprendida en el estado de la técnica, específicamente en forma individual en cualquiera de los documentos D2 a D5, de forma TOTAL, lo cual no sucede con la materia reclamada en el nuevo capítulo reivindicatorio.

En cuanto al nivel inventivo, me permito indicar que el artículo 18 de la Decisión 486 establece que “*Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica*”.

Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo **NO** es una comparación de los objetos de las anterioridades y la solicitud en estudio. El análisis de nivel inventivo **debe demostrar** la obviedad de la invención y establecer cómo ésta no contiene un salto cualitativo, que demuestre su altura inventiva, teniendo en cuenta que se hace **necesario demostrar** que la invención analizada carece de nivel inventivo y hubiese sido obvia para una persona versada en la materia.

Considerando las anteriores definiciones, el solicitante manifiesta que:

D2

El examinador afirma de nuevo que el documento D2 destruye la novedad del compuesto 1 de la reivindicación 1 de la presente solicitud, a pesar de haber sido revertido este rechazo en apelación debido a que el compuesto 16 de D2 se describe en la configuración cis mientras que el (los) compuesto (s) actualmente reivindicado (s) están en configuración trans.

Además, D2 describe que se analizaron 600 análogos de trifeniletileno para determinar la actividad antiproliferativa contra células de cáncer de mama MCF-7, LY2 y MDA-MB-231. De los 63 análogos de la cadena lateral de clomifeno descritos por D2, se demostró que 23 exhibieron actividades antiproliferativas contra MCF-7 y 11 hacia LY2. Contrario a la afirmación del examinador, ninguno de los metabolitos de *trans*-clomifeno de la reivindicación 1 de la presente invención se describe en D2. Adicionalmente, el examinador se refiere en particular al compuesto 16 divulgado en la página 844 de D2. Sin embargo, de acuerdo con D2, el compuesto 16 es una mezcla isomérica:

Configuración de isómeros: las mezclas isoméricas excepto 1, 4, 6, 13 y 14 son un isómero de configuración desconocida; 7 es configuración E; 10 y 11, estado de isómero desconocido. Como se observa en la leyenda de la Tabla 1 divulgada en D2.

Los presentes compuestos, por otra parte están en la configuración trans y están en una forma purificada. Por lo tanto, el compuesto 16 de D2 no es idéntico a ninguno de los compuestos de la reivindicación 1 y se observa que D2 no hace ningún intento de identificar qué isómero del compuesto 16 es responsable de la actividad *in vitro* observada. Por consiguiente, D2 no destruye la novedad de las reivindicaciones 1-3.

D3

En cuanto a D3, el examinador afirma que dicho documento destruye la novedad de los compuestos 1 y 5 de la presente reivindicación 1. En particular, el examinador se

refiere a la página 193, columna 1, metabolito 3 descrito en D3 como el que describe un compuesto que cae dentro de la fórmula estructural de compuestos de la reivindicación 1.

De hecho, D3 tampoco describe el objeto de la reivindicación 1. El compuesto 3-metoxi-4-hidroxi-clomifeno (metabolito 3) es una mezcla de isómeros *trans* (E) y *cis* (Z). Véase página (i) título que indica los compuestos como (E, Z) que el experto en la técnica entiende para indicar una mezcla de isómeros *trans* (E) y *cis* (Z) y (ii) comentario (2) que indica que “Se ilustran las configuraciones *trans* de 1 y otros triailetilenos”, siendo el foco de D3 metabolitos de citrato de clomifeno (una *mezcla* de isómeros *trans* y *cis* clomifeno) y no metabolitos de *trans*-clomifeno purificado que es el foco de la presente solicitud. Por lo tanto, el compuesto pertinente identificado en la reivindicación 1 de la presente solicitud es 3-metoxi-4-hidroxi-*trans*-clomifeno (el isómero *trans* del compuesto 3 de D3) que tiene una pureza superior al 95%. Por consiguiente, el objeto de la reivindicación 1 de la presente solicitud no está descrito en D3.

D4

En relación con D4, el examinador indica que éste describe el primer y el quinto compuestos de la reivindicación 1 de la presente solicitud y, en consecuencia, destruye la novedad de la reivindicación 1; ante lo cual, el solicitante no está de acuerdo.

D4 describe varios metabolitos de clomifeno en ratas que se describen como “compuestos de cantidades variables de ambos isómeros geométricos” (Figura 1, título de D4). La Tabla 1 de D4 describe TLC y HPLC de clomifeno (CLO) y compuestos relacionados y observa que “las entradas duales indican la separación de los isómeros geométricos (E y Z)”. Así, D4 parece describir la separación de los isómeros de 4'-hidroxi clomifeno; Sin embargo, los efectos biológicos de los isómeros separados no son probados por D4, así como tampoco D4 enseña o sugiere cualquier uso médico de un compuesto especificado en la reivindicación 1 de la presente solicitud que tenga una pureza de al menos 95%.

En cualquier caso, el solicitante ha modificado la reivindicación 1 para referirse a un comprimido o cápsula rellena que comprende un compuesto entre los enumerados que tiene una pureza superior al 95%. Ninguno de los documentos D2 a D4 describe tal tableta o cápsula llena y, en consecuencia, los rechazos de novedad deben ser retirados.

De este modo, el solicitante sostiene respetuosamente que el objeto de las reivindicaciones de la presente solicitud en su forma actual es inventivo sobre D4 y /o D5.

Además, D4, como se ha expuesto anteriormente, mientras que divulga ciertos metabolitos de clomifeno como mezclas de isómeros (E) y (Z) en un modelo de rata, no enseña o sugiere de forma adecuada el tema de la nueva reivindicación 1 de la presente solicitud, que se refiere a una tableta o cápsula rellena que comprende un metabolito de *trans*-clomifeno que tiene una pureza de al menos el 95%.

D5

Por su parte, D5 describe el compuesto 3-hidroxi-4-metoxi-clomifeno como un metabolito de enclomifeno en seres humanos; Sin embargo, D5 no enseña ni sugiere un uso terapéutico de tal compuesto. De hecho, D5 se ocupa sólo de probar la viabilidad de un enfoque de espectrometría de masas para detectar el abuso de SERM por atletas profesionales.

Es así como D4 y/o D5 simplemente no enseñan ni sugieren una preparación farmacéutica de metabolitos purificados del primer o quinto compuesto de la reivindicación 1 de la presente solicitud y no enseñan ni sugieren los compuestos restantes en ninguna forma. De manera que D4 es silencioso con respecto al efecto biológico relativo de los isómeros y D5 es silencioso en cuanto a efectos biológicos en conjunto. Con respecto a los compuestos restantes de la reivindicación 1 de la presente solicitud, estos compuestos no se describen en absoluto por D4 o D5, y mucho menos son enseñados o sugeridos los efectos terapéuticos.

Se observa además que sólo D5 describe los metabolitos de clomifeno en sujetos humanos y no enseña o sugiere ningún uso terapéutico para los metabolitos descritos en el mismo. Por su parte, la presente solicitud proporciona datos sobre una variedad de mamíferos incluyendo humanos y demuestra que los metabolitos primarios de *trans*-clomifeno varían según la especie. Las presentes reivindicaciones de esta solicitud están dirigidas a metabolitos que se identifican como terapéuticamente relevantes en sujetos humanos

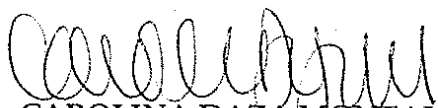
De este modo, teniendo en cuenta las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio, es claro que los documentos D2 a D5 no mencionan, describen o sugieren, en forma individual o en combinación, todas las características técnicas reclamadas por el solicitante, por lo que no es posible afirmar que la invención hubiera podido haber sido derivada en forma obvia a partir de dichos documentos.

Considerando lo anterior, es claro que las nuevas reivindicaciones 1 a 2 cumplen con los requisitos de novedad y nivel inventivo, tal como se define en los artículos 16 y 18 de la Decisión 486 y como se explica detalladamente en el Manual Andino y la Guía para Examinadores de la Superintendencia de Industria y Comercio.

Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese despacho, atentamente solicitamos se conceda el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio o si el señor examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención, rogamos expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo- y 42 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo que señala que: “*habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión, que será motivada. La decisión resolverá todas las peticiones que hayan sido oportunamente planteadas dentro de la actuación por el peticionario y por los terceros reconocidos*”, (el subrayado es nuestro).

En consecuencia, solicitamos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional

Señor Director,



CAROLINA DAZA MONTALVO

C.C. 66.783.790 de Palmira Valle

TP-141563 CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co

ANEXOS

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por dos (2) reivindicaciones.
- Nuevo capítulo descriptivo.
- Documento correspondiente a Shiau, A.; Barstad, D.; Loria, P.M.; Cheng, L.; Kushner, P.J.; Agard, D.A. y Greene, G.L. 1998. The Structural Basis of Estrogen Receptor/Coactivator Recognition and the Antagonism of This Interaction by Tamoxifen. *Cell*, Vol. 95, pág. 927-937.