

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 444

Re: PI.-F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "COMPUESTOS DERIVADOS DE PIRROLO[3,4-C]PIRROL Y PIRROLO[3,4-D]AZEPINA COMO INHIBIDORES DE LA PRODUCCIÓN DE ÁCIDO LISOFOSFATÍDICO (LPA) Y AUTOTAXINA (ATX)".-Clase C07D 487/04.-Expediente número NC2016/0000455.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en línea el 20 de marzo de 2018 y a mi solicitud de plazo de 18 de junio de 2018.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por la Señora Examinadora en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **3017** en relación con el nivel inventivo de la invención, me permito dirigir su atención a los siguientes argumentos técnicos por medio de los cuales no sólo se superan completamente dichas objeciones sino que además se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. **MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

En primer lugar, me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar un **capítulo reivindicatorio modificado**, que reemplaza al actualmente presentado, con el propósito de superar las objeciones presentadas como parte del concepto técnico realizado por ese Despacho.

En conexión con el mencionado **capítulo reivindicatorio modificado**, me permito resaltar que éste no constituye de ninguna manera una ampliación al alcance de la solicitud, tal como fue originalmente presentada, toda vez que define claramente el objeto de la presente invención de acuerdo con las enseñanzas del capítulo descriptivo.

Dichas modificaciones se exponen a continuación:

- Se limitó el alcance de la **reivindicación 1** actualmente presentada al limitar las posibles opciones para W, R³, R⁴, m, n, p, q, R¹¹, R¹² y R¹³. Adicionalmente, se especificó que R³ puede ser un heterocicloalquil-C₄₋₉-alcoxi-C₁₋₆ sustituido, en donde el heterocicloalquilC₄₋₉ comprende 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo seleccionados de N, O y S, y cuenta con sustento en las líneas 21 a 23 de la descripción presentada en PCT.
- Se eliminaron algunos de los compuestos listados en las **reivindicaciones 9 y 11** actualmente presentadas a fin de conservar la concordancia con las modificaciones realizadas en la reivindicación 1.
- Se eliminaron las **reivindicaciones 2 a 5, 7, 10 y 12** del capítulo reivindicatorio actualmente presentado.
- Se cambió el orden de enumeración y dependencia de las **reivindicaciones 6, 8, 9, 11 y 13** del capítulo reivindicatorio actualmente presentado, de tal forma que en el nuevo capítulo reivindicatorio corresponden a las **reivindicaciones 2 a 6**.

De esta forma, **el capítulo reivindicatorio modificado queda constituido por 6 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera más clara y concisa a las características técnicas esenciales del objeto de la presente solicitud, y cuentan con pleno sustento en las enseñanzas de la descripción.

4. **ANÁLISIS DEL NIVEL INVENTIVO.**

Finalmente, la Señora Examinadora mantiene su posición frente al nivel inventivo de la presente solicitud al afirmar que la materia reclamada en las reivindicaciones 1 a 13 carecerían de altura inventiva con respecto a las enseñanzas del documento **WO2014139978 (D1)** y **WO2014048865 (D2)**.

En conexión con lo anterior, la examinadora asegura que el documento D1 es el estado de la técnica más cercano la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga compuestos derivados de pirrolo[3,4-c]pirrol y pirrolo[3,4]azepina como inhibidores de autotaxina y composiciones que los comprenden.

Teniendo en cuenta lo anterior, la Examinadora reafirma que la diferencia entre la presente invención y los compuestos divulgados en D1 consiste en que en los compuestos reclamados el sustituyente R² se selecciona de un grupo específico de sistemas de anillo, sin que haya evidencia de un efecto técnico asociado a la selección de

anillos para el sustituyente R², toda vez que los valores IC₅₀ de los compuestos reclamados y los del documento D1 se encuentran en el mismo orden de magnitud.

Por otro lado, la Examinadora indica que el documento D2 enseña la inclusión de sistemas de anillo específicos en la posición del sustituyente R².

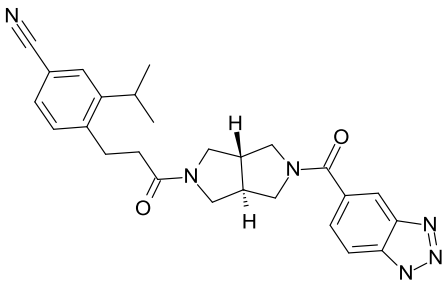
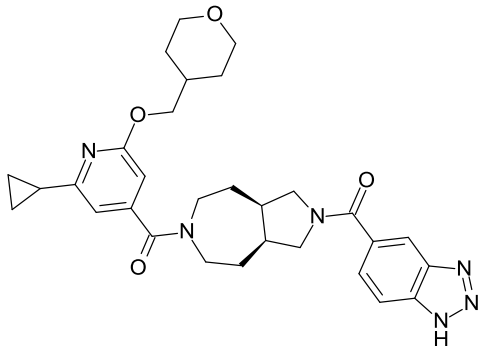
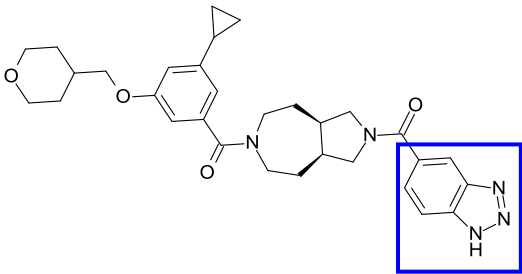
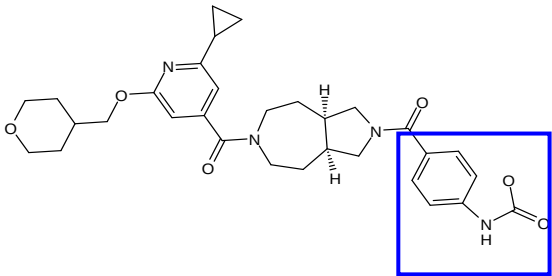
En este sentido, la Examinadora nuevamente concluye que, al no existir un efecto técnico sorprende, la persona del oficio normalmente versada en la materia incluiría un sistema de anillo en la posición del sustituyente R² de acuerdo a las enseñanzas del documento D2, en los compuestos divulgados en el documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

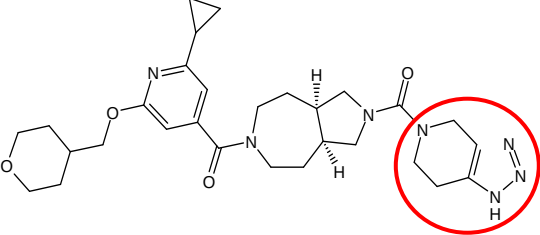
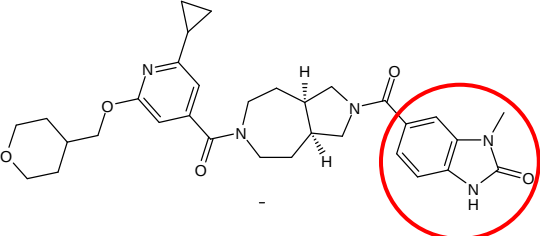
Frente a los anteriores señalamientos de la examinadora, me permito señalar que las enseñanzas de dichos documentos, solos o en combinación, de ninguna manera anticipan o sugieren de manera obvia los compuestos inhibidores de la producción de ácido lisofosfatídico (LPA) y autotaxina (ATX) reclamados en la presente solicitud de patente, **con todas y cada una de sus características técnicas esenciales, tal y como se reclaman en el capítulo reivindicatorio modificado que se presenta junto con este memorial.**

En relación con esto, me permito aclarar a la Señora Examinadora que el efecto técnico inesperado y sorprendente obtenido de esta solicitud no está relacionado específicamente con la actividad inhibidora de los compuestos reclamados, sino con la depuración metabólica de dichos compuestos. A partir de las enseñanzas de los documentos D1 y D2, una persona versada en la materia no deduciría que al obtener los compuestos como los describe la presente invención, se obtendría una mayor eliminación (depuración) al momento de tratar un paciente con los mismos.

En este punto es pertinente aclarar que entre mayor sea la depuración metabólica, más corta es la vida media del fármaco. Por lo tanto, un compuesto que tiene una alta depuración metabólica y tiene una vida media baja es adecuado para un medicamento tópico que se puede administrar directamente en el ojo, como por ejemplo el glaucoma, enfermedad que es tratada con los compuestos de la presente invención.

Los compuestos del capítulo reivindicatorio modificado que demuestran una mayor depuración metabólica en comparación con el ejemplo más próximo del documento D2 (ejemplo 19.22) se muestran a continuación:

Estructura del compuesto	Depuración microsoma en humano (µL/min/ mg)	Relación de depuración del compuesto y depuración de ejemplo 19.22 de D1
Chiral  Ejemplo 19.22 de D2	73 depuración media baja	$73/73=$ 1
Chiral  Ejemplo 1.07 de la presente solicitud	236 depuración alta	$236/73=$ 3,23
Chiral  Ejemplo 1.14 de la presente solicitud	354 depuración alta	$354/73=$ 4,85
 Ejemplo 3.02 de la presente solicitud	615 depuración muy alta	$615/73=$ 8,42

Estructura del compuesto	Depuración microsoma en humano ($\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}$)	Relación de depuración del compuesto y depuración de ejemplo 19.22 de D1
 Ejemplo 5.02 de la presente solicitud	229 depuración alta	$229/73=$ 3,14
 Ejemplo 1.20 de la presente solicitud	334 depuración alta	$334/73=$ 4,58

Tal como se aprecia en la tabla anterior, la depuración de los compuestos, que fueron tomados del capítulo reivindicatorio modificado, es de 3,14 a 8,42 veces más alta que la depuración del ejemplo 19.22 en D2, los cuales varían de 229 $\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}$ a 615 $\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}$ comparado con 73 $\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}$ del ejemplo 19.22 en D2.

Ahora, amablemente llamo la atención de la examinadora a las estructuras de los compuestos mostrados en la tabla anterior en donde se aprecia que, aunque los radicales R2 de los ejemplos 3.02 y 1.14 son diferentes (AD y AJ, respectivamente, cuadrado azul), éstos conserva una depuración alta. De manera análoga, cuando se comparan los ejemplos 5.02 y 1.20, que igualmente difieren en el radical R2 (AJ frente a AN, círculo rojo), se encuentra que estos también conservan una alta depuración.

Por lo tanto, e incluso si D1 sugiere un núcleo común como el que presentan los compuestos de la presente invención, éste no sugiere los posibles radicales R2 que el puede comprender.

Además, y teniendo en cuenta que los compuestos reclamados en el capítulo reivindicatorio modificado presentan el sistema de anillos condensados de un anillo de cinco y siete miembros (1,2,3,3a,4,5,6,7,8,8a-decahidropirrol[3,4-d]azepina) en común, y que el ejemplo 19.22 de D2 tiene un sistema de anillo condensado de dos anillos de cinco miembros (1,2,3,3a,4,5,6, 6a-octahidropirrol[3,4-c]pirrol), una persona

versada en la materia no estaría en capacidad de tomar el núcleo de los compuestos en D1 con los radicales de D2 para llegar a compuestos con una alta depuración como los de la invención.

Así entonces, no habría ningún indicio de obviedad en la materia reivindicada a partir de las enseñanzas de las anterioridades D1 y D2, pues la persona normalmente versada en la materia no esperaría que al combinar las enseñanzas de los documentos D1 y D2 se llegaría a los compuestos reclamados, además de obtener el efecto técnico sorprendente que éstos presentan.

En consecuencia, amablemente me permito manifestar ante ese Despacho que la materia del capítulo reivindicatorio modificado presenta un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas de los documentos D1 y D2, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el Artículo 18 de la Decisión Andina 486/2000.

5. **SOLICITUD DE NUEVO EXAMEN DE PATENTABILIDAD.**

Finalmente, me permito manifestar que es deseo del solicitante requerir a ese Despacho la expedición de un nuevo examen de patentabilidad, lo anterior en caso de que la Examinadora no considere suficientes los argumentos y las modificaciones al capítulo reivindicatorio presentados en respuesta al **Oficio N° 3017**.

6. **CONCLUSIÓN.**

De conformidad con las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial es totalmente claro y conciso y que, teniendo en cuenta los argumentos técnicos proporcionados en el presente escrito, es evidente que los documentos del arte previo señalados por ese Despacho en el Concepto Técnico en cuestión de ninguna manera pueden afectar el nivel inventivo de los compuestos revelados en la solicitud de patente en cuestión.

7. Anexo me permito presentar una copia de las páginas **82 a 85** que corresponden al **capítulo reivindicatorio modificado**, tal como se discutió en el presente memorial, constituido por **6 reivindicaciones** y que reemplaza al documento presentado actualmente ante ese Despacho.

8. Adicionalmente, informamos que el respectivo nuevo pago de Examen de Patentabilidad para la solicitud se llevó a cabo mediante la plataforma SIPI el día de hoy (01-08-2018).

9. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,



ALICIA LLORED A RICAURTE

T.P. 53.215