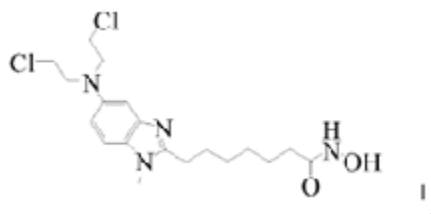


CAPÍTULO REIVINDICATORIO

1. Un kit que comprende un glucocorticoide y un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde la relación molar de glucocorticoide al compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en dicha combinación es de 1:500 a 500:1.

2. El kit de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula I es el clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, bisulfato, sulfamato, nitrato, fosfato, citrato, metansulfonato, trifluoroacetato, glutamato, glucuronato, glutarato, malato, maleato, succinato, fumarato, tartrato, tosilato, salicilato, lactato, naftalensulfonato o acetato.
3. El kit de acuerdo con la Reivindicación 1 o 2, en donde el glucocorticoide se selecciona del grupo que consiste en dexametasona, acetónido de fluocinolona y prednisona.

Señora Directora

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente No. NC2016/0006047

Asunto: Solicitud de patente para: UN KIT QUE COMPRENDE UN
GLUCOCORTICOIDE Y 7-(5-(BIS (2-CLOROETIL) AMINO)-1-METIL-1H-
BENZO[d] IMIDAZOL-2-IL) -NHIDROXIHEPTANAMIDA

Solicitante: EURO-CELTIQUE S.A.

Fecha de solicitud: 28 de diciembre de 2016

RESPUESTA AL SEGUNDO EXAMEN DE PATENTABILIDAD

ANDRÉS RICNÓN USCÁTEGUI, identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, doy respuesta al Oficio 1237, notificado por fijación en lista el 12 de febrero de 2019.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

En respuesta al examen de patentabilidad un Capítulo Reivindicatorio Modificado conformado por 03 reivindicaciones, en el que se han retirado las antiguas Reivindicaciones 1 a 4.

A este respecto me permito resaltar que las modificaciones se ajustan completamente a lo requerido por el Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000, ya que no constituyen una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial, sino que únicamente buscan clarificar la materia reclamada.

A pesar de eliminar materia del Capítulo Reivindicatorio originalmente presentado, mi representado no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud.

INNOVACIÓN PARA LOS NEGOCIOS

BOGOTÁ DC., 110221 • COLOMBIA Edificio Siski • Carrera 4 No. 72-35 Teléfono (57-1) 347 3611 Fax (57-1) 211 8650
MEDELLÍN, 050021 • COLOMBIA San Fernando Plaza • Carrera 42 A No. 1-25 Torre 4 Oficina 303 Teléfono (57-4) 5204760
BARRANQUILLA, 080002 • COLOMBIA • Calle 64 No. 50-22 Oficina 201 Teléfono (57-5) 351 6440

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

II. EN CUANTO AL TITULO

Respecto de la observación concerniente al título, deseo aclarar que éste ha sido modificado para clarificar únicamente la materia reclamada y éste ahora lee así:

“UN KIT QUE COMPRENDE UN GLUCOCORTICOIDE Y 7-(5-(BIS (2-CLOROETIL) AMINO)-1-METIL-1H-BENZO[d] IMIDAZOL-2-IL)-NHIDROXIHEPTANAMIDA”

Dicho título guarda correspondencia con los términos utilizados en la nueva Reivindicación 1, por lo que considero superada cualquier objeción relacionada con el título.

III. EN CUANTO A LAS OBJECIONES RELACIONADAS CON EXCLUSIONES A LA PATENTABILIDAD

El Examinador señala que las Reivindicaciones 1 a 3 anteriormente presentadas no se constituyen en materia patentable, toda vez que estarían refiriéndose de forma indirecta a métodos de tratamiento.

A este respecto me permito resaltar que de acuerdo con las modificaciones explicadas en el numeral I de este memorial, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto se retiran dichas reivindicaciones, por lo cual se da por superada la objeción.

IV. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE CLARIDAD Y CONCISIÓN

En cuanto a la objeción del Examinador, según la cual el uso del término *“una combinación”*, en las Reivindicaciones 1-3, no es claro porque no se refiere a un producto ni a un proceso, deseo aclarar que aunque difiero de la opinión del Examinador, por cuanto el Artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 no excluye la posibilidad de usar dicho término para caracterizar la materia reclamada de una solicitud de patente, estas reivindicaciones han sido eliminadas de la presente solicitud, por tanto se da por superada esta objeción.

En relación con la objeción elevada respecto a la relación molar reclamada en la Reivindicación 5 (nueva Reivindicación 1), la cual según el Examinador no es clara y contempla un numero amplio de posibilidades deseo señalar que un inventor está en todo su derecho de reclamar protección para la totalidad el concepto inventivo desarrollado, el

cual en este caso corresponde a un glucocorticoide y un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la relación molar de glucocorticoide con respecto al compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en dicha combinación es de 1:500 a 500:1 La cual se encuentran debidamente soportada en la sección de Ejemplos del Capítulo Descriptivo.

En este orden de ideas, restringir la materia reclamada únicamente a la cantidad específica de cada principio activo limitaría injustificadamente el alcance de la protección al cual el inventor tiene derecho. De hecho, reclamar un kit que comprende un glucocorticoide y un compuesto representado por la Formula I, son generalizaciones razonables de la materia descrita dentro del Capítulo Descriptivo, y dicho capítulo proporciona soporte suficiente para toda la materia reclamada en la presente invención, lo que es aún más claro a la luz del Capítulo Reivindicatorio Modificado presentado adjunto de este memorial.

En cuanto a las objeciones relacionadas con la falta de sustento de las antiguas Reivindicaciones 3 y 4, vale la pena resaltar que tanto la Reivindicacion 3 como la Reivindicación 4 han sido retiradas del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto a este memorial; por lo cual se dan por superadas estas objeciones.

Con base en todo lo anterior, considero que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con todos los requisitos de claridad y concisión, ajustándose así a los lineamientos del Artículo 30 de la Decisión 486, ya que cualquier persona medianamente versada en la materia está en completa capacidad de reproducir la invención sin ambigüedad alguna.

V. ESTADO DE LA TÉCNICA

En el señalado Oficio 1237 el Examinador indica que los siguientes documentos son relevantes para la patentabilidad de la presente solicitud:

No.	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	Art. 1	<i>“Epigenetic silencing of BIM in glucocorticoid poor-responsive pediatric acute lymphoblastic leukemia, and its reversal by histone deacetylase inhibition”</i>	20 de julio de 2010
D2	WO2013/040286	<i>“Pharmaceutical composition”</i>	21 de marzo de 2013

VI. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

El Examinador considera que las antiguas Reivindicaciones 5-7 (nuevas Reivindicaciones 1-3) carecen de nivel inventivo a la luz de las divulgaciones de D1 y D2. Respetuosamente difiero de la opinión del Examinador por las siguientes razones.

D1 se dirige a la prevención de mecanismos de resistencia a los glucocorticoides en el tratamiento de la leucemia linfoblástica con el desarrollo de marcadores epigenéticos específicos mediante el uso de glucocorticoides en combinación con el agente específico Vorinostat. D1 identifica un efecto sinérgico entre los glucocorticoides y el Vorinostat y concluye:

“A pesar de que el Vorinostat demostró una actividad de agente único in vivo no impresionante contra muchos de los xenoinjertos utilizados en este estudio, nuestros hallazgos respaldan el uso estratégico de las IDH para promover una mejor respuesta a la terapia con glucocorticoides en pacientes cuyas neoplasias malignas linfoides muestran una represión BIM asociada con una disminución de H3K9Ac pero no incrementa la Metilación CpG.” (Página 3021 párrafo 3).

D1 está dirigido hacia el Vorinostat específico del inhibidor de HDAC (HDACi) y sugiere que otros HDAC pueden mostrar efectos similares. Sin embargo, como se explica más adelante, el compuesto de Fórmula I como se especifica en la Reivindicación 1 de la presente invención no es equivalente al inhibidor de la histona desacetilasa (HDAC) de D1, y una persona versada en la materia no consideraría obvio intercambiar estos inhibidores.

Así las cosas, el compuesto de Fórmula I es una molécula de fusión de HDACi con doble función de alquilación de primera clase que inhibe potencialmente la trayectoria de HDAC como se describe en la página 6, líneas 7-8 de la presente solicitud. El hecho de que el compuesto de Fórmula I se considere significativamente diferente de los inhibidores de HDAC estándar, como el Vorinostat, también es evidente en D2, que en la página 3, segundo párrafo, en donde se describe al NL-101 como *“Un derivado de bendamustina funcional dual de primera clase”*. Por lo tanto, los compuestos descritos en D2 claramente no se consideran HDAC simples, sino más bien como una nueva clase de compuestos. Por lo tanto, una persona versada en la materia no asumiría que el compuesto de Fórmula I sea un HDACi

estándar intercambiable con HDAC conocido, como el Vorinostat, sino un nuevo tipo de molécula con un mecanismo de acción funcional dual diferente.

Por otra parte, una persona versada en la materia tomando las enseñanzas del arte previo entendería que una pieza importante de la composición descrita en D1 es el Vorinostat y estaría motivado en retener las propiedades deseadas seleccionando un agente de la misma clase para conservar la eficacia. Es decir, una persona versada en la materia que considere cambiar el Vorinostat por un agente diferente con el fin de mantener su eficacia, seleccionaría un medicamento de la misma clase de agentes, a saber, un HDACi.

Como se hizo referencia anteriormente, el compuesto de Fórmula I no es un HDACi. En su lugar, es la primera molécula inhibidora de la desacetilasa alquilante en su clase con un mecanismo de acción doble y distintivo. Por otra parte, a partir de D2 queda claro que el compuesto de Fórmula I no se encuentra dentro de la clase de HDACi y es, en cambio, una clase novedosa de moléculas inhibidoras de acetilataasa alquilante (AK-DACi). Una sirena no es un ser humano ni un pez, a pesar de su similitud en apariencia con ambos.

Así las cosas, no es obvio para una persona versada en la materia ir en contra de las enseñanzas de D1, tomando el primer compuesto AK-DACi de clase I de Fórmula I para remplazar el Vorinostat HDACi, pretendiendo mantener la misma eficacia y mucho menos una expectativa razonable de éxito. En otras palabras, una persona versada en la materia no puede tener una expectativa razonable de que la sustitución del Vorinostat con un compuesto de Fórmula I retenga la actividad. Esto es aún más claro a la luz de los datos *in vitro* e *in vivo* proporcionados en la presente solicitud los cuales demuestran un sorprendente efecto sinérgico. El Ejemplo 1 describe un estudio *in vitro* sobre la actividad del compuesto de Fórmula I en combinación con el glucocorticoide y/o el inhibidor de proteasoma en la línea MM1S de mieloma múltiple, en concentraciones variables. Las tablas 1 y 2 muestran que la combinación dual del compuesto con dexametasona es sinérgica (páginas 30-31). El Ejemplo 2 demuestra la eficacia de la combinación *in vivo*.

La presente invención, por primera vez, demuestra la eficacia de esta primera molécula inhibidora de la desacetilasa alquilante de su clase en combinación con glucocorticoides que retendría la actividad. Así las cosas, la Reivindicación 1, dirigida a un kit que comprende un glucocorticoide y un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del

mismo, tiene nivel inventivo sobre D1 y D2, del mismo modo, las Reivindicaciones 2 y 3 al ser dependientes también se consideran con nivel inventivo respecto al arte previo citado.

En consecuencia, teniendo en cuenta lo anterior, considero pertinente señalar que el Manual para el Examen de Solicitudes de Patente de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina establece que se considera que las invenciones tienen nivel inventivo si la materia reclamada tiene una estructura inesperada y efectos sorprendentes o mejorados. En el presente caso, es evidente que las características técnicas esenciales de la invención no se podían prever a partir de las enseñanzas del arte previo citado por el Examinador sin llevar a cabo actividad inventiva.

Quisiera añadir que, acorde al Artículo 18 de la Decisión 486, una invención tiene nivel inventivo cuando no hubiese resultado obvia ni se hubiera derivado de manera evidente del estado de la técnica para la persona medianamente versada en la materia. Así entonces, el análisis de nivel inventivo no debería basarse en si la invención era **-posible de obtener-**, pues esto haría todas las invenciones obvias haría que el sistema de patentes fuera inviable. En otras palabras, lo que debería hacer parte del análisis **no** es lo que la persona medianamente versada en la materia podría haber hecho en la fecha de prioridad sino lo que habría hecho teniendo en cuenta de sus conocimientos en el área y lo enseñado en el arte previo. Además, no puede basarse el análisis tampoco en si la invención es **-mejor-** que el arte previo o si presenta efectos mejorados, o si existe un documento que invite al científico a llevar a cabo investigación, sino únicamente en si la invención resulta obvia o evidentemente derivable del arte previo, lo cual, como se explicó anteriormente, no aplica para el presente caso.

Por otra parte, vale la pena resaltar que, los argumentos en los que se basa el Examinador muestran lo que podría llamarse un análisis en retrospectiva o "*análisis hindsight*" porque, aunque D1 menciona alguna de las características de la presente invención (es decir un glucocorticoide), este documento no tiene enseñanzas particulares que hubieran motivado a la persona medianamente versada en la materia a hacer las modificaciones necesarias para llegar a la presente invención. Es decir, el análisis de la SIC simplemente busca combinar las características estructurales de D1 y D2, sin considerar las enseñanzas particulares de cada uno de estos documentos sus diferencias con respecto a la presente invención.

Las objeciones elevadas por la SIC intentan encontrar las características esenciales de la invención reivindicada en porciones dispersas del arte previo, como un si se tratara de armar un rompecabezas.

En conclusión, una persona medianamente versada en la materia reconocería que la presente invención es inventiva, toda vez que el arte previo citado en efecto no es suficiente para brindar indicaciones acerca de la posibilidad de desarrollar la invención de manera específica, por lo es claro que dicha invención no puede ser considerada obvia a partir de dicho arte previo.

VII. PETICIÓN

1. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por la Dirección de Nuevas Creaciones, solicito proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.
2. De manera subsidiaria, y en caso de que su Despacho considere que la modificación introducida al Capítulo Reivindicatorio amerita revisión adicional, solicito un segundo examen de patentabilidad de conformidad con lo dispuesto en el Artículo 2 de la Resolución 3719 de 02 de febrero de 2016, para lo cual realizo el pago de tasa correspondiente.

VIII. ANEXOS

1. Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por 3 Reivindicaciones;
2. Pago en línea por concepto de examen de patentabilidad adicional.

Señora Directora,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908