

Señora Directora

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente No. NC2018/0001237

Asunto: Solicitud de patente para: DERIVADOS DE APRAMICINA EFECTIVOS
CONTRA BACTERIAS RESISTENTES A MÚLTIPLES FÁRMACOS Y
COMPOSICIONES DE LOS MISMOS

Solicitantes: MEIJI SEIKA PHARMA CO., LTD.

MICROBIAL CHEMISTRY RESEARCH FOUNDATION

Fecha de solicitud: 06 de febrero de 2018

RESPUESTA A PRIMER EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Yo, ANDRÉS RINCÓN 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 1630, notificado por fijación en lista el 19 de febrero de 2019.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

En respuesta al examen de patentabilidad aportó un Capítulo Reivindicatorio Modificado conformado por 07 reivindicaciones, el cual reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado el 24 de abril de 2018 en respuesta al examen de forma, en donde se realizan los siguientes cambios:

- se eliminaron las antiguas Reivindicaciones 4 y 6;
- en las nuevas Reivindicaciones 1 a 4 se ha restringido el alcance del sustituyente R₄ a hidrógeno;
- la exclusión de compuestos en las nuevas Reivindicaciones 1, 2 y 4 se ha reemplazado por la frase *“excluyendo la 5,6-didesoxiapramicina y la 5-desoxiapramicina”*;

INNOVACIÓN PARA LOS NEGOCIOS

BOGOTÁ DC, 110221 - COLOMBIA - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72A - 35 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650
MEDELLÍN, 050021 - COLOMBIA - San Fernando Plaza - Carrera 42A No. 1 - 25 Torre 4 Oficina 303 - Teléfono: (57-4) 520 4760
BARRANQUILLA, 080002 - COLOMBIA - Calle 64 No. 50 - 22, Oficina 201 - Teléfono: (57-5) 351 6440

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

- en la nueva Reivindicación 5 se han eliminado los compuestos siguientes: “4"-N-metilapramicina, 4"-N-(3-aminopropil)apramicina, 4"-N-((1-aminociclopentil)metil)apramicina, 4"-N-(1,3-diaminopropan-2-il)apramicina, 4"-N,N-bis(2-aminoetil)apramicina, 4"-N-(cis-1,4-4-aminociclohexil)apramicina, 4"-N-(trans-1,4-4-aminociclohexil)apramicina, 4"-N-(azetidin-3-il)apramicina, 4"-N-(1-metilazetidin-3-yl)apramicina, 4"-desamino-4"-guanidinoapramicina, 4"-N-guanidinoetilapramicina, 5-amino-5-desoxiapramicina, 5-amino-5,6-didesoxiapramicina, 2"-amino-2"-desoxi-2",3"-diepiapramicina, 3"-amino-3"-desoxiapramicina, 3"-epiapramicina, 2",3"-diepiapramicina, 6"-desoxi-6"-fluorapramicina, 3",6"-didesoxiapramicina, 5-eno-5,6,6"-tridesoxiapramicina, 4"-N-glicilapramicina, 4"-N-sarcosilapramicina, 4"-N-(L-alanil)apramicina, 4"-N-(D-alanil)apramicina, 4"-N-(L-seril)apramicina, 4"-N-(D-seril)apramicina, 4"-N-(β-alanil)apramicina, 4"-N-(L-isoseril)apramicina”;
- todas las reivindicaciones, así como sus relaciones de dependencia, fueron reenumeradas de acuerdo con los cambios anteriormente mencionados.

Estas modificaciones se ajustan al 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.

II. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE CLARIDAD

En respuesta a la objeción de la supuesta falta de concisión del Capítulo Reivindicatorio por definir los compuestos en función de la ausencia de grupos funcionales, me permito llamar la atención del Examinador al Capítulo Reivindicatorio Modificado, con el cual considero se responde a estas objeciones, toda vez que se han eliminado las referencias negativas a los sustituyentes en las reivindicaciones y se han agregado los dos compuestos específicos que se buscan excluir del alcance de la invención.

En relación con esta objeción, quisiera señalar que de acuerdo con la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad (Guía de la SIC), las limitaciones negativas o *disclaimers* son aceptadas cuando dichas limitaciones habían sido divulgadas

en la descripción o en respuesta a una objeción¹. En este sentido, quiero mencionar que las limitaciones están sustentadas plenamente en la Descripción (Páginas 6 a 9) y por tanto deben ser aceptadas.

Con base en 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 del oficio normalmente versada en la materia está en completa capacidad de reproducir la invención sin ambigüedad alguna.

III. ESTADO DE LA TÉCNICA

El Examinador considera los siguientes documentos como relevantes en la evaluación de patentabilidad de la presente invención:

D1, referido al documento JP 2013537177 titulado "*Treatment of bacterial infectious diseases*" que divulga un tratamiento farmacéutico que comprende apramicina o sus derivados para enfermedades infecciosas en humanos.

IV. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

En relación con el nivel inventivo, respetuosamente difiero de la opinión del Examinador. Con el fin de demostrar el nivel inventivo de la presente invención, y basándome en la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad (Guía de la SIC) sobre el método problema-solución, a continuación expongo cómo el arte previo citado por el Examinador no llevaría a la persona del oficio normalmente versada en la materia a la invención reclamada.

D1 puede ser considerado como el arte previo más cercano en tanto divulga compuestos derivados de apramicina o sus sales, para el tratamiento de enfermedades bacterianas en humanos.

¹ Superintendencia de Industria y Comercio, *Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad* (Bogotá, Colombia, 2014). Sección 2.12.3.4

D1 difiere de la presente invención como se presenta en el Capítulo Reivindicatorio Modificado principalmente en que se ha limitado el sustituyente R₄ de forma que solo puede ser hidrógeno. Adicionalmente, D1 no menciona que los sustituyentes en las posiciones R₁ y R₄ pueden formar un enlace doble entre sí.

Respecto al efecto técnico atribuible a dichas diferencias, el solicitante desea aportar resultados experimentales adicionales en los cuales se determinó la actividad antibacterial frente a una bacteria resistente a apramicina (*Klebsiella pneumonia* ATCC BAA-1899) de algunos compuestos descritos en la presente invención, apramicina y el compuesto ETH 105 divulgado en D1, el cual se considera como el compuesto más cercano a lo reclamado en esta solicitud.

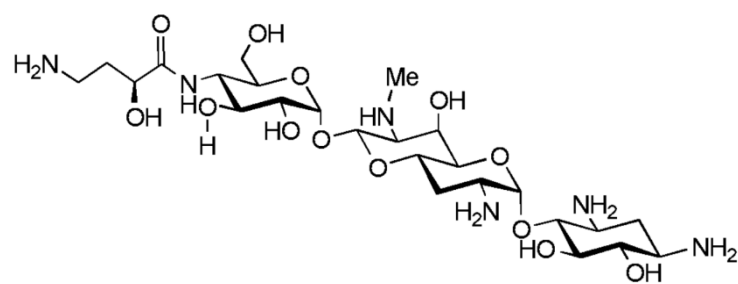


Figura 1. Compuesto ETH105 de D1

Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Compuesto ensayado	Actividad antimicrobial (MIC)*	Compuesto ensayado	Actividad antimicrobial (MIC)*
Compuesto del ejemplo 12	32	Compuesto del ejemplo 74	4
Compuesto del ejemplo 41	4	Compuesto del ejemplo 75	16
Compuesto del ejemplo 42	8	Compuesto del ejemplo 76	16
Compuesto del ejemplo 46	16	Compuesto del ejemplo 77	16
Compuesto del ejemplo 47	32	Compuesto del ejemplo 78	8
Compuesto del ejemplo 48	16	Compuesto del ejemplo 79	8
Compuesto del ejemplo 53	16	Compuesto del ejemplo 80	16
Compuesto del ejemplo 57	16	Compuesto del ejemplo 81	16
Compuesto del ejemplo 58	2	Compuesto del ejemplo 82	16
Compuesto del ejemplo 69	16	Compuesto del ejemplo 83	16
Compuesto del ejemplo 70	16	Compuesto del ejemplo 84	8
Compuesto del ejemplo 71	32	Compuesto del ejemplo 85	2
Compuesto del ejemplo 72	16	Compuesto ETH105 de D1	64
Compuesto del ejemplo 73	8	Apramicina	>64

Tabla 1. Comparación de las actividades antimicrobianas de los compuestos de los ejemplos, apramicina y derivado de apramicina ETH105 de D1. *Se midió la concentración inhibitoria mínima (MIC, µg/mL) para una bacteria (cepa ATCC BAA-1899 de *Klebsiella pneumonia*) que tiene resistencia contra la apramicina utilizando un método de dilución en placa de agar de acuerdo con el método descrito por la Sociedad de Quimioterapia de Japón.

Teniendo en cuenta los experimentos adicionales presentados en la Tabla 1, es claro que los compuestos desarrollados por el solicitante cuentan con una actividad antibacteriana superior a la demostrada tanto por la apramicina como por el compuesto ETH105 de D1. Por lo tanto, los compuestos de la presente solicitud muestran un efecto sorprendente y mejorado con respecto a lo divulgado por el arte previo. En relación con lo anterior, la Examinadora señala que D1 reporta actividades con MIC de 0.5 mg/L, sin embargo, ninguno de los ensayos divulgados en D1 se realizaron con cepas resistentes a apramicina, como en efecto se hizo en los ejemplos de la Tabla 1. Por tanto, una comparación directa de este valor es inadecuada.

Adicionalmente, de acuerdo con los resultados de la Tabla 1, una persona versada en la materia puede comprender que los compuestos de la presente invención tienen una actividad antibacteriana superior cuando se tratan bacterias resistentes a apramicina, ya que evidentemente la apramicina no tendría efecto alguno sobre ellas, y adicionalmente el compuesto ETH105 tampoco logra tratarlas adecuadamente. Por lo tanto, el objeto reivindicado tiene efectos sorprendentes y mejorados.

Según la Guía de la SIC, el problema técnico debería plantearse como: *“¿cómo modificar o adaptar el estado de la técnica cercano para obtener el efecto técnico que la invención proporciona?”*² En el presente caso, el problema técnico es: *“¿cómo modificar el aminoglucósido derivado de apramicina conocido en D1 para obtener antibacterianos con actividad mejorada?”*

En esta etapa de la evaluación de nivel inventivo, la Guía de la SIC indica que se debe evaluar si la invención resulta obvia y que para ello el Examinador debe buscar si en el estado de la técnica en su conjunto existe alguna indicación que lleve a la persona medianamente versada en la materia a modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema técnico.³

² Superintendencia de Industria y Comercio, *Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad* (Bogotá, Colombia, 2014).

³ Oficina Internacional de la OMPI, *Manual para el Examen de Solicitudes de Patente de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina* (Quito, Ecuador, 2004).

Al analizar si una persona medianamente versada en la materia es capaz de resolver el problema técnico, de una manera obvia, basándose en lo revelado en el arte previo, considero que tal declaración es desacertada. Lo anterior a la luz de las enseñanzas específicas de D1, toda vez que el documento citado no revela en ningún momento que se puede obtener una actividad contra bacterias gram-positivas o gram-negativas resistentes a múltiples fármacos, incluso si los sustituyentes en la posición R₄ se limitan a hidrógeno.

Por las razones expuestas anteriormente, considero que las Reivindicaciones 2 a 7 también son inventivas, pues al ser dependientes de la Reivindicación 1, presentan todas y cada una de sus características técnicas y, por lo tanto, presentan nivel inventivo.

Asimismo, el Manual para el examen de Solicitudes de patentes de invención en las oficinas de propiedad industrial de los países de la Comunidad Andina, en su sección 10.8.1, señala que una composición química tiene nivel inventivo cuando la composición presentan un efecto técnico inesperado⁴. En el presente caso, nada en D1 hubiera llevado a la persona normalmente versada en la materia a modificar dicha composición para llegar a las composiciones de la presente invención o a esperar que estos tuvieran un efecto en la respirabilidad, estabilidad y vaciado de la cápsula que la contiene.

En conclusión, según la aproximación problema-solución para el análisis del nivel inventivo de la presente invención, considero que éste se reconoce claramente, puesto que el arte previo en efecto no es suficiente para brindar indicaciones acerca de la posibilidad de desarrollar la invención de manera evidente, la persona del oficio normalmente versada en la materia reconocería que la presente invención es inventiva.

V. 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.

⁴ Secretaría General de la Comunidad Andina, Organización Mundial de la Propiedad Intelectual, y Oficina Europea de Patentes, «Manual para el examen de Solicitudes de patentes de invención en las oficinas de propiedad industrial de los países de la Comunidad Andina», 2004, sección 10.8.2.

2. De manera subsidiaria, y en caso de que la Dirección de Nuevas Creaciones tenga observaciones adicionales a la patentabilidad del invento, solicito emitir un nuevo requerimiento en el marco del Artículo 45 de la Decisión 486 de 2000.

ANEXOS

1. Capítulo Reivindicatorio Modificado conformado por **07** reivindicaciones.
2. Comprobante de pago de tasa de examen de patentabilidad adicional.

Señora Directora,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

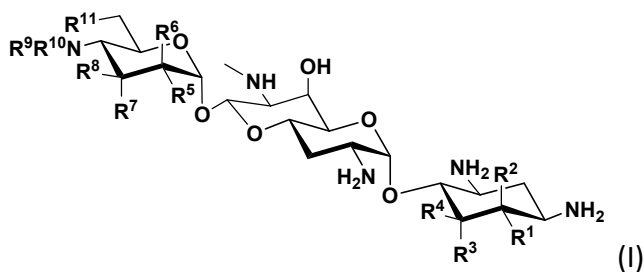
C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908

COLO-19183-0841-0001-4
NBV\NBV\ID-304401\WPC19183
No. M-2019-304401\NBV

CAPÍTULO REIVINDICATORIO

1. Un compuesto que se representa mediante una fórmula general (I) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables:



en donde,

R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo,

R² es un átomo de hidrógeno o un grupo amino,

R³ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o un grupo amino,

R⁴ es un átomo de hidrógeno,

en donde R¹ y R⁴ pueden formar un enlace doble entre sí,

R⁵ es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo amino,

R⁶ es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo amino,

R⁷ es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo amino,

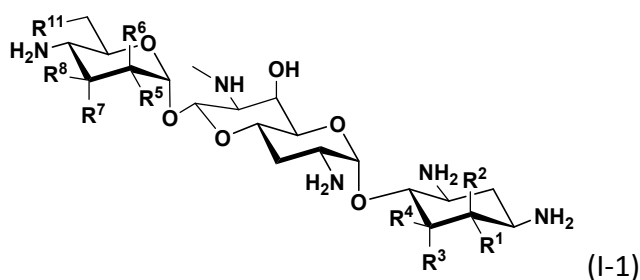
R⁸ es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo amino,

R⁹ y R¹⁰ son cada uno, de modo independiente, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alquilo C₁₋₆ amino, un grupo alquilo C₁₋₆ guanidino, un grupo cicloalquilo C₃₋₇ amino, un grupo alquilo C₁₋₆ cicloalquilo - C₃₋₇ amino, un grupo amidino, un grupo azetidino opcionalmente sustituidos con un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo glicilo, un grupo sarcosilo, un grupo L-alanilo, un grupo D-alanilo, un grupo L-serilo, un grupo D-serilo, un grupo β-alanilo, un grupo L-isoserilo o un grupo D-isoserilo; y

R¹¹ es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o átomo de flúor,

excluyendo la 5,6-didesoxiapramicina y la 5-desoxiapramicina.

2. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 que se representa mediante una fórmula general (I-1) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables:



en donde,

R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo,

R² es un átomo de hidrógeno o un grupo amino,

R³ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o un grupo amino,

R⁴ es un átomo de hidrógeno,

R⁵ es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo amino,

R⁶ es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo amino,

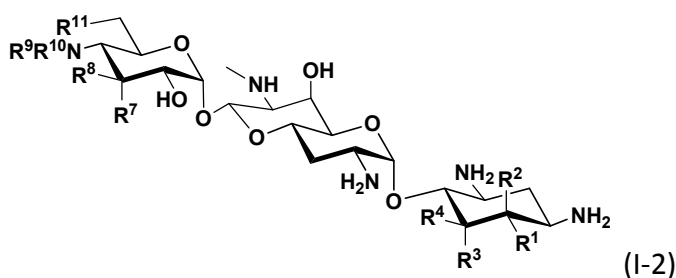
R⁷ es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo amino,

R⁸ es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo amino; y

R¹¹ es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o átomo de flúor,

excluyendo la 5,6-didesoxiapramicina y la 5-desoxiapramicina.

3. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 que se representa mediante una fórmula general (I-2) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables:



en donde,

R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo,

R² es un átomo de hidrógeno o un grupo amino,

R³ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o un grupo amino,

R⁴ es un átomo de hidrógeno,

R⁷ es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo amino,

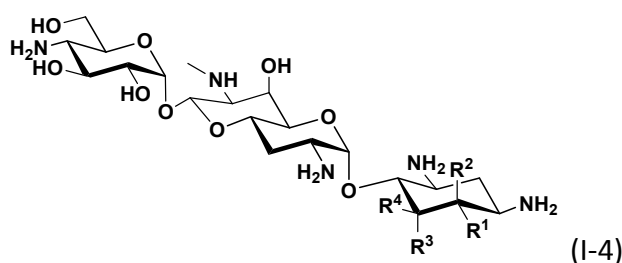
R⁸ es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo amino,

R⁹ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ o un grupo alquilo C₁₋₆ amino,

R^{10} es un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo alquilo C_{1-6} amino, un grupo alquilo C_{1-6} guanidino, un grupo cicloalquilo C_{3-7} amino, un grupo alquilo C_{1-6} cicloalquilo - C_{3-7} amino, un grupo amidino, un grupo azetidino opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo glicilo, un grupo sarcosilo, un grupo L-alanilo, un grupo D-alanilo, un grupo L-serilo, un grupo D-serilo, un grupo β -alanilo, un grupo L-isoserilo o un grupo D-isoserilo; y

R^{11} es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo.

4. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 que se representa mediante una fórmula general (I-4) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables:



en donde,

R^1 es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo,

R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo amino,

R^3 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o un grupo amino,

R^4 es un átomo de hidrógeno,

excluyendo la 5,6-didesoxiapramicina y la 5-desoxiapramicina.

5. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde el compuesto es:

5-epiapramicina,

5-desoxi-5-epi-5-fluoropramicina,

6-desoxi-5-epiapramicina,

5,6-didesoxi-5-fluoropramicina,

5-amino-5-desoxi-5-epiapramicina,

6-amino-5,6-didesoxi-5,6-diepi-5-fluoropramicina,

5,6"-didesoxiapramicina,

5,3"-didesoxiapramicina,

3"-desoxi-5-epiapramicina,

5,3''-didesoxi-5-epi-5-fluoroapramicina,
6,3''-didesoxi-5-epiapramicina,
5,6,3''-tridesoxiapramicina,
5-amino-5,3''-didesoxi-5-epiapramicina,
5,2''-didesoxi-5,3''-diepi-5-fluoroapramicina,
5,3''-diepiapramicina,
6,6''-didesoxi-5-epiapramicina,
5,6,6''-tridesoxiapramicina,
5-desoxi-4''-N-metilapramicina,
4''-N-(2-aminoetil)-5-desoxiapramicina,
4''-N-(3-aminopropil)-5-desoxiapramicina,
5-desoxi-4''-N-(1,3-diaminopropan-2-il)apramicina,
4''-desamino-5-desoxi-4''-guanidinoapramicina,
5-epi-4''-N-metilapramicina,
4''-N-(2-aminoetil)-5-epiapramicina,
4''-N-(3-aminopropil)-5-epiapramicina,
4''-N-(1,3-diaminopropan-2-il)-5-epiapramicina,
4''-desamino-5-epi-4''-guanidinoapramicina,
4''-desamino-5-desoxi-5-epi-5-fluoro-4''-guanidinoapramicina,
5,6-didesoxi-4''-N-metilapramicina,
4''-N-(2-aminoetil)-5,6-didesoxiapramicina,
4''-N-(3-aminopropil)-5,6-didesoxiapramicina,
4''-N-(1,3-diaminopropan-2-il)-5,6-didesoxiapramicina,
4''-desamino-5,6-didesoxi-4''-guanidinoapramicina,
6-desoxi-5-epi-4''-N-metilapramicina,
4''-N-(2-aminoetil)-6-desoxi-5-epiapramicina,
4''-N-(3-aminopropil)-6-desoxi-5-epiapramicina,
4''-desamino-6-desoxi-5-epi-4''-guanidinoapramicina,
4''-N-(1,3-diaminopropan-2-il)-5,6''-didesoxiapramicina,
4''-desamino-5,6''-didesoxi-4''-guanidinoapramicina,
4''-desamino-5,3''-didesoxi-4''-guanidinoapramicina,
5-epi-4''-N-glicilapramicina,
5-epi-4''-N-sarcosilapramicina,
4''-N-(L-alanil)-5-epiapramicina,

5-epi-4"-N-(L-seril)apramicina,
4"-N-(β -alanil)-5-epiapramicina,
5-epi-4"-N-(L-isoseril)apramicina,
5-epi-4"-N-(D-isoseril)apramicina,
6-desoxi-5-epi-4"-N-glicilapramicina,
6-desoxi-5-epi-4"-N-sarcosilapramicina,
4"-N-(β -alanil)-6-desoxi-5-epiapramicina,
6-desoxi-5-epi-4"-N-(L-isoseril)apramicina,
5-amino-4"-desamino-5-desoxi-5-epi-4"-guanidinoapramicina,
5-amino-5-desoxi-5-epi-4"-N-glicilapramicina,
5-amino-5-desoxi-5-epi-4"-N-(L-isoseril)apramicina,
4"-desamino-3"-desoxi-5-epi-4"-guanidinoapramicina,
4"-desamino-5,3"-didesoxi-5-epi-5-fluoro-4"-guanidinoapramicina o
2"-desoxi-5,3"-diepiapramicina.

6. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

7. Un agente antimicrobiano que comprende el compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.