

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re.: Expediente No. NC2018/0009264

**Solicitud de Patente de Invención titulada: “PROFÁRMACOS DEL
MODULADOR SELECTIVO DEL RECEPTOR DE LA PROGESTERONA
(MSRP) (11.BETA.,17.BETA.)-17-HIDROXI-11-[4-
(METILSULFONIL)FENIL]-17-(PENTAFLUOROETIL)ESTRA-4,9-DIEN-3-
ONA”**

Solicitante: BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT

Nuestra Ref.: P2018/000160

RESPUESTA AL OFICIO No. 8108,
NOTIFICADO EL 13 DE AGOSTO DE 2019
(PRIMER 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 al momento de radicar la solicitud.

Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:

- Se eliminaron las Reivindicaciones originales 1 a 3;
- la reivindicación original 4 se dirige a cubrir un producto que es el compuesto 1. Asimismo, se ha evitado la referencia al término "*profármaco*";
- dado que las reivindicaciones originales 1 a 3 se han eliminado, la Reivindicación original 6 también ha sido eliminada porque es una repetición de la reivindicación original 5 (nueva Reivindicación 2);
- las Reivindicaciones originales 10 y 11 han sido eliminadas;

- dado que las Reivindicaciones originales 1 a 3 se han eliminado, la Reivindicación original 14 también ha eliminado;
- las Reivindicaciones originales 16 y 17 han sido eliminadas;
- la Reivindicación original 18 (nueva Reivindicación 11) incorpora la definición de "*agente activador de profármacos*", la cual estaba está disponible en la Reivindicación original 16; y
- se renumeraron las reivindicaciones de acuerdo con los cambios anteriormente señalados.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas en el Capítulo Reivindicatorio y el Capítulo Descriptivo 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, los cambios hechos a las reivindicaciones corresponden a una limitación de la materia reclamada.

2. a- El Despacho eleva las siguientes objeciones respecto a la claridad de las reivindicaciones:

i) el objeto de la Reivindicación 10 no es patentable de acuerdo con el artículo 20 de la Decisión 486, toda vez que hace referencia a un método para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades ginecológicas;

ii) El uso de las Reivindicaciones 7 a 9 no es patentable, de acuerdo con el Art 14, ya que hacen referencia a la utilización de los compuestos 1 y 2 de la invención;

iii) Las Reivindicaciones 2 y 3 se caracterizan por un disclaimer que tiene como finalidad únicamente distinguir el arte previo con la invención, pero que no le aporta características técnicas esenciales a la invención; y

iv) La Reivindicación 5 no es clara cuando menciona: "*mezclado opcionalmente con un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable*", que abarcaría una infinidad de posibilidades que no tienen sustento en la descripción.

b- En primer lugar, me permito llamar la atención al Despacho sobre las modificaciones realizadas al Capítulo Reivindicatorio como lo señalé en el punto 1 del presente memorial.

i) Con respecto a la Reivindicación 10, me permito indicar que dicha Reivindicación ha sido eliminada. Por lo anteriormente expuesto, considero superada esta objeción.

ii) En relación con las reivindicaciones de uso, llamo respetuosamente la atención al Despacho sobre el Capítulo Reivindicatorio modificado, en donde dichas reivindicaciones fueron eliminadas. Por lo tanto, considero superada esta objeción.

iii) Ahora bien, según la objeción de las Reivindicaciones 2 y 3, me permito indicar que dichas reivindicaciones han sido eliminadas.

iv) Finalmente, y respecto a la Reivindicación 5, de acuerdo a las modificaciones al Capítulo Reivindicatorio, me permito indicar al Despacho que se salvan los reparos interpuestos, cumpliéndose así con todos los requisitos de patentabilidad exigidos por la Ley. De hecho, las nuevas reivindicaciones pueden ser entendidas claramente por una persona medianamente versada en la materia siguiendo las enseñanzas provistas en la Descripción. Adicionalmente, me permito resaltar que las nuevas reivindicaciones no extienden el alcance revelado originalmente, por lo que cumplen con lo establecido por la Ley.

3. a- El Despacho señala que la Reivindicación 1 carece de nivel inventivo a la luz del documento WO2011/009531 (D1).

El Despacho argumenta que D1 enseña derivados de 17-hIdroxi-17-pentafluoretil-estra-4,9-(10)-dien-11- arilo, métodos para su producción y uso para el tratamiento de enfermedades relacionadas con el tratamiento de los fibromas uterinos o la endometriosis, el sangrado menstrual grave, los meningiomas, los cánceres de mama dependientes de hormonas y las quejas asociadas con la menopausia, o para el control de la fertilidad y la anticoncepción de emergencia (resumen).

De acuerdo con lo anterior, el Despacho indica que D1 es el estado de la técnica más cercano a la Reivindicación 1 porque divulga el compuesto (11 β ,17 β)-17-Hidroxi-11-[4-(RSmetilsulfonimidoil)fenil]-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona, el cual es un Modulador Selectivo del Receptor de la Progesterona (MSRP), para el tratamiento de enfermedades relacionadas con el tratamiento de los fibromas uterinos o la endometriosis,

el sangrado menstrual grave, los meningiomas, los cánceres de mama dependientes de hormonas y las quejas asociadas con la menopausia, o para el control de la fertilidad y la anticoncepción de emergencia (ejemplo 8). La diferencia que identifica el Despacho entre Reivindicación 1 y D1 es que la Reivindicación 1 consiste en un oxígeno por un nitrógeno en el sulfonilo. En consecuencia, el Despacho afirma que, dicha diferencia no parece conceder un efecto técnico a la presente invención porque a partir de la información de la descripción no es posible determinarlo. Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se formula así: *¿Cómo modificar el compuesto revelado en D1, para proveer un modulador selectivo del receptor de la progesterona (MSRP), alternativo al conocido en el estado del arte?*

Por lo tanto, el Despacho afirma que D1 ya realizaba plenas sugerencias para llegar a la presente invención. D1 revela un compuesto estructuralmente muy similar al que se reclama en la presente invención, en donde el extremo $-S(O)NHCH_3$ del ejemplo 8 en ocasiones también puede contemplar una fracción $-S(O)_2R^3$, tal como sugiere en la reivindicación 1 de D1. Es decir que la diferencia establecida obedece únicamente al nitrógeno del compuesto conocido frente al oxígeno en el sulfonilo de la presente invención.

Además, el Despacho resalta que la diferencia mencionada no le otorga un efecto técnico a la presente invención, porque al revisar el capítulo descriptivo y específicamente el ejemplo 6, no encontramos una comparación que pueda sustentar una mejoría técnica superior o sorprendente de los compuestos de la invención, como modulador selectivo del receptor de la progesterona (MSRP). En el ejemplo 6 de la descripción se establece que: “el Compuesto 3 se convierte parcialmente en el Compuesto 2 en rata”, pero eso no es concluyente para demostrar sustentar nivel inventivo ya que la comparación nunca demostró la superioridad técnica. Adicionalmente, esta modificación propuesta anteriormente en un átomo bioequivalente de nitrógeno por oxígeno, son posibilidades plenamente conocidas para una persona medianamente versada en la materia, quien con sus conocimientos en química orgánica heterocíclica y a partir de la bibliografía básica puede realizar cambios en cualquiera de sus sustituyentes, como lo es un nitrógeno por oxígeno y como ocurre con los isósteros clásicos, en donde los grupos y átomos univalentes o bivalentes pueden ser reemplazados como una opción alternativa de modificación de sustituyentes funcionales 2.

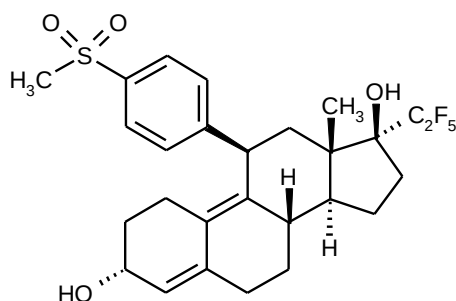
Es decir, el Despacho señala que se sabe que con algunas modificaciones en los extremos terminales bioisostéricos, se pueden lograr cambios en las propiedades del compuesto íntimamente relacionadas con su actividad o con el efecto técnico a esperar como es, por ejemplo, incrementar la potencia o el índice (relación) terapéutica como el LD₅₀, ED₅₀ o el EC₉₀ a partir de algunas modificaciones en la posición o el tipo de sustitución del anillo principal. Lo anterior según el Despacho es importante, porque no se encuentra sustento de que con la anterior modificación del compuesto 8 de D1 se haya encontrado un efecto técnico inesperado o una ventaja técnica real y por tanto se consideran variaciones estructurales de rutina que no sustentan el requisito evaluado.

Finalmente, el Despacho señala que la persona medianamente versada en la materia al observar el compuesto de D1 y con sus conocimientos generales en química orgánica, habría podido sustituir un nitrógeno con un oxígeno en el sulfonilo, de manera alternativa, para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el Despacho señala que las Reivindicaciones 2 a 6 no contemplan características que hagan inventiva la invención, se considera que tampoco cumplen el requisito de nivel inventivo.

b- i) En primer lugar, llamo respetuosamente la atención del Despacho sobre las modificaciones realizadas sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, tal como se explica en el punto 1 del presente memorial.

En primer lugar, me permito señalar que la Reivindicación 1 reclama un compuesto caracterizado porque es (3 α ,11 β ,17 β)-11-[4-(metilsulfonil)fenil]-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3,17-diol Compuesto 1



(Compuesto 1)

o su sal farmacéuticamente aceptable.

Por su parte, D1 describe un profármaco del ejemplo 4, a saber, compuesto de 4-metilsulfonilimidoilo (4-Me-SO(NH)-), véase el ejemplo 8 en D1.

Por tanto, me permito llamar la atención sobre el Capítulo Reivindicatorio modificado, en donde las reivindicaciones modificadas ahora se dirigen a compuestos (profármacos) que no abarcan el ejemplo 8 de D1. Por lo tanto, las reivindicaciones modificadas resultan ser novedosas sobre la técnica anterior D1 citada, tal como ya lo había reconocido tácitamente el Despacho.

ii) Ahora bien, respecto al nivel inventivo de la presente invención, respetuosamente me permito indicar al Despacho que el compuesto 1 ahora reivindicado es el derivado de diol del profármaco ejemplificado con una afinidad de unión al receptor de progesterona de 5,3 nmol/l (IC50) (véase la tabla 3 del Capítulo Descriptivo de la presente invención).

Aún, cuando la afinidad de unión al receptor de progesterona del compuesto 1 es débil, se observa aborto en ratas hembra como se muestra en el ejemplo 2, tabla 1 del Capítulo Descriptivo. El compuesto 2 es el modulador selectivo del receptor de progesterona (SPRM) activo con una afinidad de unión al receptor de progesterona de 0.096 nmol / l (IC50) (ver tabla 4 también divulgado en D1).

Por su parte, el compuesto 3 es un profármaco de sulfoximina de D1 que se metaboliza parcialmente *in vivo* en el compuesto 2. Ahora bien, haciendo una lectura juiciosa y diligente de D1, la una persona medianamente versada en la materia aprendería sobre el profármaco de sulfoximina del compuesto 3.

Sin embargo, D1 **no dice nada** sobre la ruta del metabolismo *in vivo* que conduce a un potente modulador selectivo del receptor de progesterona (SPRM), es decir, con una propiedad antagonista similar al Compuesto 2.

De hecho, se encontró de manera sorprendente que el compuesto 1 de la presente invención es capaz de inducir eventos de aborto similar (véase el ejemplo 2) al compuesto 2 como se describe en D1. Dicho compuesto 1 se metaboliza altamente en el compuesto 2 *in vivo* mientras que el compuesto 3 se metaboliza solo parcialmente *in vivo* en el compuesto 2 (véase el ejemplo 6).

En consecuencia, me permito indicar que la presente invención cumple a cabalidad con el requisito de nivel inventivo. Así las cosas, me permito concluir que la materia ahora reivindicada cumple con todos los requisitos de patentabilidad.

4. Finalmente, si el Despacho lo considera necesario, solicito amablemente proceda a realizar un segundo 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.
- Recibo de pago por examen adicional.