

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 TERCER 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 9476, notificado por fijación en lista el 04 de septiembre de 2019.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

En respuesta al examen de patentabilidad apporto un Capítulo Reivindicatorio Modificado conformado por 2 reivindicaciones, en el que se han hecho las siguientes modificaciones.

- Se elimina la Reivindicación 3.
- La nueva Reivindicación 1 define la dexametasona como el glucósido que comprende el kit reclamado.

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.

II. EN CUANTO AL CAPÍTULO DESCRIPTIVO

Respecto de la observación concerniente al capítulo descriptivo, deseo aclarar que éste ha sido modificado para clarificar la materia contenida en las Tablas 1 y 2 de la presente invención, por lo que considero superada cualquier objeción relacionada con la descripción.

III. ESTADO DE LA TÉCNICA

En el señalado Oficio 9476 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

IV. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

En primer lugar, llamo la atención del Examinador en cuanto al Capítulo Reivindicatorio Modificado en el cual la Reivindicación 3 ha sido eliminada. En cuanto a los argumentos del Examinador donde considera que las Reivindicaciones 1-2 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 enfoca en 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 de D1).

Así las cosas, queda claro que D1 está dirigido hacia el Vorinostat específico del inhibidor de HDAC (HDACi) y sugiere que otros HDAC pueden mostrar efectos similares. Sin embargo, 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, en su lugar, 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 del Capítulo Descriptivo de la presente solicitud.

En cuanto a este particular, vale la pena resaltar que 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, 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. En consecuencia, 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, el Examinador sugiere que la combinación aquí reclamada a pesar de mostrar sinergia no es superior a la sinergia descrita en D1 y parece sugerir que determinar la sinergia de la presente combinación reclamada en la Reivindicación 1 habría sido *"deducible"* del arte previo. En cuanto a este particular, llamo la atención del Examinador en cuanto al hecho que, en primer lugar, no es un requisito de patentabilidad que un compuesto diferente demuestre un mejor efecto sinérgico en comparación con una combinación de la técnica anterior. De hecho difiero de la opinión del Examinador en cuanto a que sea necesario mostrar una sinergia superior respecto a D1. Adicionalmente,

el grado relativo de sinergia observado entre el compuesto de Fórmula I y la dexametasona versus el observado entre el Vorinostat y la dexametasona no es relevante. En segundo lugar deseo aclarar que es completamente impredecible saber si una combinación dada es antagónica, meramente aditiva o sinérgica, esta categorización solo se puede demostrar probando la combinación específica en cuestión.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, vale la pena resaltar que la combinación reclamada proporciona una nueva terapia efectiva que será de beneficio para los pacientes, en donde uno de sus objetivos es mostrar diferentes perfiles de seguridad y diferentes tolerancias de fármacos, entre otros, los cuales no puede predecirse sin llevar a cabo una rigurosa experimentación. Así las cosas, no existe ninguna enseñanza en la técnica anterior que sugiera un efecto sinérgico entre el compuesto de Fórmula I y la dexametasona y, por lo tanto, está claro que debe reconocerse el nivel inventivo de la combinación reclamada en la Reivindicación 1 de la presente invención.

Esto es aún más claro a la luz del el Ejemplo 1 de la presente invención, el cual proporciona datos *in vitro* que demuestran la efectividad de un glucocorticoide en la línea celular de mieloma múltiple MM1S. La Tabla 1 demuestra que la combinación de EDO-S101 y la glucocorticoide dexametasona, en todas las concentraciones probadas, exhibió valores de índice de combinación (CI) de menos de 1, lo que demuestra claramente la sinergia a través del método *Chou Talalay*. En la Tabla 2, se administraron las mismas dosis de la combinación durante 72 horas en lugar de 48 horas y, nuevamente, se muestra sinergia en todas las dosis.

Por otra parte, en el Ejemplo 2, se describe un modelo de xenografía *in vivo* que estudió varias combinaciones de EDO-S101, dexametasona y bortezomib en ratones inoculados por vía subcutánea con células MM1S. Los resultados del experimento se muestran en la Figura 1 del presente memorial (Figura 3 del Capítulo Descriptivo) y se puede ver que la combinación de EDO-S101 y dexametasona (DexEDO) funcionó mejor que cualquier agente probado individualmente o la combinación de bortezomib y dexametasona (BorEDO). En este orden de ideas, la presente invención en la página 24 líneas 16-24 del Capítulo Descriptivo afirma que:

“En conclusión, se puede ver que el compuesto de fórmula I (EDO-S101) muestra una excelente actividad en combinación con inhibidores de glucocorticoides como la dexametasona para actuar tanto in vitro como in vivo contra mielomas múltiples. Además, se puede ver que la actividad de estas combinaciones es sorprendentemente sinérgica ...

Es de esperar que estas combinaciones sean activas contra una amplia gama de cánceres hematológicos, no solo el mieloma sino otras afecciones hematológicas como el linfoma y la leucemia. También creemos que es probable que estas combinaciones sean activas contra otros tipos de cáncer, como el cáncer de seno "

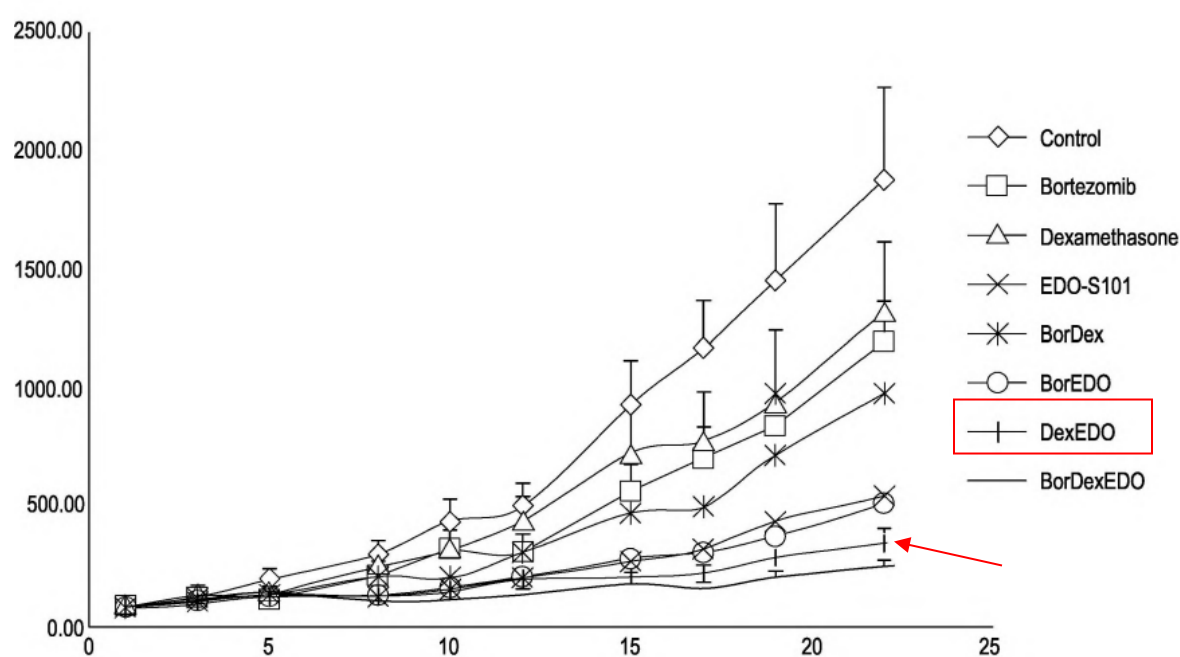


Figura 1: Gráfica 3 de la presente invención, la cual muestra el crecimiento tumoral (mm³) contra el número de días de estudio para diferentes compuestos probados para ratones CB17-SCID inoculados subcutáneamente en el flanco derecho con 3 × 10⁶ células MM1S, para compuestos individuales y como combinaciones.

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.

Esto es particularmente cierto cuando el efecto sinérgico en D1 solo fue relevante en pacientes cuyas neoplasias linfoides exhiben represión BIM asociada con disminución de la metilación de H3K9Ac pero no aumento de CpG. La persona experta no puede tener expectativas razonables de que la naturaleza funcional dual del compuesto de Fórmula I de la presente invención no interferirá con las respuestas intracelulares y en los pasos sucesivos de manera que el efecto observado con Vorinostat se replique.

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 acetilatas 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 reemplazar 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.

Finalmente, deseo llamar la atención respecto a que D2 en las páginas 22-25 proporciona una larga lista de agentes que podrían usarse en combinación. Sin embargo, no se mencionan los glucocorticoides en general o la dexametasona en particular como posible agente de combinación.

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.

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.

VI. ANEXOS

1. Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por 2 Reivindicaciones;

Señora Directora,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908