

Doctora
Edna Marcela Ramírez Orozco
Directora de Nuevas Creaciones
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO -SIC-
E. S. D.

TOBOS ABOGADOS S.A.S.
Carrera 7C No. 138-19
Oficina 901 Bogotá D.C.
Colombia
NIT 900.367.556-3
Tel +57 1 812 3335
Cel +57 315 790 1662
Fax +57 1 812 3335
www.tobos.com.co
tobos@tobos.com.co

Referencia: Solicitud de patente de invención No. NC2019/0015086
Solicitante: TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
Título actual: “(R)-1- (2-(4-(2,4-DIFLUOROFENOXI) PIPERIDIN-1-IL)-3-
((TETRAHIDROFURAN-3-IL) AMINO)-7,8-DIHIDROPIRIDO [3,4-B] PIRAZIN-6(5H)-
IL) ETAN-1-ONA, SALES DEL MISMO Y COMPOSICIONES QUE LO CONTIENEN”

RESPUESTA AL EXAMEN DE FONDO NOTIFICADO CORREO ELECTRÓNICO OFICIO No. 3483

ANDREA TOBOS MATEUS, mayor de edad y vecina de Bogotá D.C., identificada como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderada de la sociedad TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, respetuosamente me dirijo a usted con el fin de dar respuesta al segundo examen de fondo dentro del término legal.

En resumen, el resultado del referido Examen de Fondo indica que la solicitud no cumple con los requisitos establecidos por la Ley.

Se solicita reconsideración de las objeciones y deficiencias señaladas con base en los siguientes argumentos y modificaciones:

1. DE LA SOLICITUD DE PATENTE

1.1. Título

1.1.1. La Examinadora aclara que acepta el título propuesto por la solicitante en la respuesta del 24 de febrero de 2021 así: “(R)-1- (2-(4-(2,4-DIFLUOROFENOXI) PIPERIDIN-1-IL)-3-((TETRAHIDROFURAN-3-IL) AMINO)-7,8-DIHIDROPIRIDO [3,4-B] PIRAZIN-6(5H)-IL) ETAN-1-ONA, SALES DEL MISMO Y COMPOSICIONES QUE LO CONTIENEN”.

1.1.2. Agradecemos que este título se actualice en la página SIPI de la SIC.

1.2. Reivindicaciones – Expresión no restringida

1.2.1. La Examinadora objeta la expresión *“activo adicional”* en la reivindicación 5 al considerar que no es limitativa.

1.2.2. En respuesta a la objeción planteada por la Examinadora, y con el objetivo de favorecer la prosecución favorable de la solicitud, la solicitante elimina la reivindicación 5 y modifica las reivindicaciones 6 – 15 (reenumeradas como reivindicaciones 5 – 13) como se evidencia en el capítulo reivindicatorio modificado.

1.3. Reivindicaciones – Agente activo

1.3.1. La Examinadora objeta la expresión *“combinado con un inhibidor de DOPA descarboxilasa”* en la reivindicación 7 al considerar que no es limitativo.

1.3.2. En respuesta a la objeción planteada por la Examinadora, la solicitante elimina el término *“combinado con”* en la reivindicación, modificándola como se presenta en el capítulo reivindicatorio modificado e incluyendo los principios activos específicos que pueden estar en la composición.

1.4. Reivindicaciones – Inconsistencia

1.4.1. La Examinadora sostiene que la reivindicación 9 no es clara porque menciona la frase: : *“se selecciona del grupo que consiste en: inhibidores de la beta secretasa, inhibidores de la gamma secretasa, inhibidores de HMG-CoA reductasa, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID)”*, así como la reivindicación 12 porque menciona la frase: *“activo se selecciona del grupo que consiste en: sedantes, hipnóticos, ansiolíticos, antipsicóticos y tranquilizantes”* ya que mencionan una serie de categorías farmacológicas sin especificar el compuesto activo adicional que se encuentra en la composición.

1.4.2. En respuesta a la objeción planteada por la Examinadora, la solicitante precisa los compuestos activos como se expone en el capítulo reivindicatorio modificado.

1.5. Modificación Voluntaria a las Reivindicaciones

1.5.1. La solicitante añade las nuevas reivindicaciones 17 a 25 dirigidas a una combinación que comprende la composición farmacéutica previamente reivindicada y determinados agentes farmacológicamente activos, según soportado en la descripción párrafos [0026] y [0094] – [0098]. La intención de la solicitante es cubrir la composición farmacéutica y un agente farmacológicamente activo adicional que no están juntos en la misma forma de dosificación farmacéutica.

2. SOLICITUD DE PPH

2.1. La Examinadora no mencionó en el reporte del segundo examen de patentabilidad las razones por las cuales no fue aceptada la solicitud de Procedimiento Acelerado de Examen de Patente –PPH- realizada el 13 de octubre del 2020 con todos los requisitos exigidos.

2.2. La solicitante solicita de manera respetuosa que la Examinadora explique las razones por las cuales se emitió un segundo examen, a pesar de que el solicitante presentó PPH sobre la patente paralela en los Estados Unidos de América, siendo las reivindicaciones presentadas en la actual solicitud, correspondientes con aquellas otorgadas en los Estados Unidos de América.

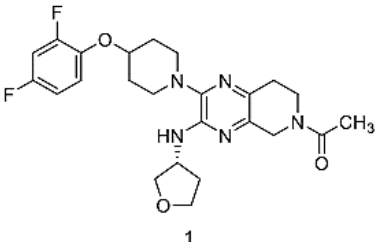
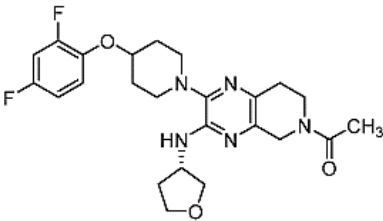
3. EXAMEN DE PATENTABILIDAD

3.1. La Examinadora informa que después de realizada la búsqueda de anterioridades en este caso, la novedad y el nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 18 se encuentran afectados por lo divulgado en los siguientes documentos:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2015095728	“TETRAHYDROPYRIDOPYRAZINES MODULATORS OF GPR6”	25 de junio del 2015
D2	WO2014028479	“QUINOXALINE DERIVATIVES AS GPR6 MODULATORS”	20 de febrero del 2014

3.2. NOVEDAD

3.2.1. En cuanto a la reivindicación 1, la Examinadora considera que la característica esencial de la invención no cumple con el requisito de novedad ya que las características estructurales del compuesto de fórmula (1) habrían sido divulgadas previamente en el documento D1 que menciona compuestos tetrahidropiridopirazina. La Examinadora alega que, específicamente, se encuentran los enantiómeros R y S del compuesto 1- (2-(4-(2,4-difluorofenoxi) piperidin-1-il)-3-((tetrahydrofuran-3-il) amino)-7,8-dihidropirido [3,4-*b*] pirazin-6(5H)-il) etan-1-ona (Resumen; pág. 3, Párr. [0005]; pág. 142, Párr. [00653], Ej. 149; pág. 147, Párr. [00669]; pág. 148, Párr. [00673]; pág. 150, Párr. [00684]).

Características esenciales	D1
Un compuesto de fórmula (1)	Un compuesto de fórmula: (pág. 142, Párr. [00653], Ej. 149; pág. 147, Párr. [00669]).
	 (Pág. 142, Párr. [00653], Ej. 149)

3.2.2. La Examinadora sostiene que el documento D1 menciona composiciones que comprenden el compuesto en mención (pág. 147, Párr. [00669]) y el compuesto en mención con levadopa (pág. 150, Párr. [00684]).

3.2.3. La Examinadora afirma que las reivindicaciones dependientes 3 – 5 y 8 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

3.3. ARGUMENTOS A FAVOR DE LA NOVEDAD DE LA INVENCIÓN

3.3.1. La novedad se define mediante el artículo 16 de la Decisión 486 de la siguiente manera:

“Artículo 16.- Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida. (...)”

Adicionalmente, la obligación de la novedad requiere que el invento reivindicado no haya sido revelado como tal a través de cualquier fuente en el estado de la técnica. Sin embargo, cada uno de los componentes de invención no necesitan ser nuevos, cuando se toman de manera aislada. De hecho, la gran mayoría de las invenciones son el resultado de la utilización o combinación novedosa de elementos conocidos.

3.3.2. La solicitante discrepa con la Examinadora por cuanto la Examinadora ha reconocido que el enantiómero S de D1 y el enantiómero R reivindicado en la presente solicitud son compuestos diferentes. No obstante, la Examinadora alega que D1 revela ambos enantiómeros. Sin embargo, la solicitante afirma que esto **no** es correcto.

3.3.3. La solicitante explica que el documento D1 describe un grupo genérico de compuestos (D1, resumen y reivindicación 1). El enantiómero R reivindicado en la presente solicitud es una **selección novedosa** en comparación con el grupo genérico de compuestos de D1, recalando que según la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad una divulgación general en el estado de la técnica no afecta la novedad de una selección particular.

3.3.4. Igualmente, el documento D1 describe el enantiómero S del enantiómero R reivindicado en la presente solicitud (véase D1, ejemplo 149). Sin embargo, los enantiómeros R y S son dos compuestos diferentes, concretamente, compuestos con quiralidad opuesta en el centro quiral. Por lo tanto, el enantiómero R reivindicado en la presente solicitud es **nuevo** sobre el enantiómero S de D1.

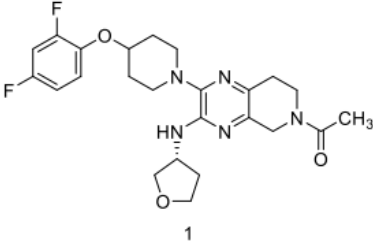
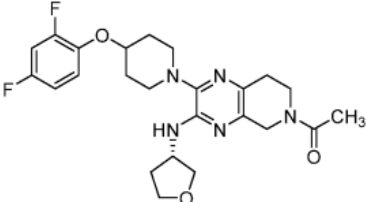
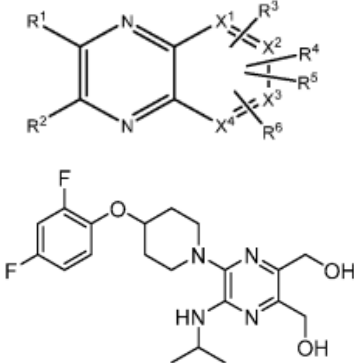
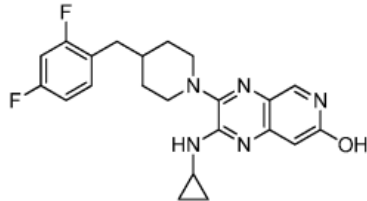
3.3.5. La solicitante explica que, contrario a los argumentos expuestos por la Examinadora, el documento D1 **no** divulga la mezcla racémica o cualquier otra mezcla del enantiómero S de D1 y el enantiómero R reivindicado en la presente solicitud. La entidad solicitante afirma lo anterior con absoluta

certeza ya que TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED es el mismo solicitante del documento D1 y la entidad solicitante aún **no** había elaborado el enantiómero R reivindicado de la presente solicitud cuando se radicó el documento D1 el 19 de diciembre de 2014.

3.3.6. Finalmente, la solicitante expone que, incluso si la mezcla racémica se hubiera divulgado en D1 (lo cual se niega por completo), el enantiómero R actualmente reivindicado todavía sería novedoso, y se consideraría como una patente de selección, en donde un único enantiómero es seleccionado, y la divulgación del racemato no es *ipso facto* la divulgación de sus correspondientes enantiómeros. Bajo la premisa anterior, la Superintendencia de Industria y Comercio ha otorgado patentes para enantiómeros sin objeciones de novedad incluso cuando los racematos se habían descrito previamente (véase las patentes otorgadas con número de solicitud: No. NC2019/0013212, No. 14-278352 y No. 09-144142).

3.4. NIVEL INVENTIVO

3.4.1. En cuanto a la reivindicación 2 la Examinadora considera que:

Características Esenciales	D1	D2
El compuesto de fórmula (1)	Un compuesto de fórmula: (Resumen, Ej.: 5, 129, 130, reivindicaciones 1, 3, 5, 16-23; tabla 15).	Un compuesto de fórmula: (Resumen, Pág. 107, Párr. [0369]; Pág. 138, Párr. [0486]; Ej. 26, pág. 145; Pág. 164, Párr. [0645]; Reivindicaciones 1, 14)
		 
Pureza enantiomérica de 20 – 100% de exceso enantiomérico (ee) del enantiómero (R), o de 40 - 100% de exceso enantiomérico (ee) del enantiómero (R), o de 60 - 100% de exceso enantiomérico (ee) del enantiómero (R), o de 80 - 100% de exceso enantiomérico (ee) del enantiómero (R), o de 90 -	Los compuestos pueden encontrarse en su forma enantiomérica (pág. 142, párr. [00653], ej. 149).	Obtención de enantiómeros de los compuestos (ej. 21, pág. 138; ej. 26, pág. 145).

100% de exceso enantiomérico (ee) del enantiómero (R), o de 98 - 100% de exceso enantiomérico (ee) del enantiómero (R), o de 100% enantiómero (R).		
--	--	--

“El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga compuestos tetrahidropiridopirazinas que son útiles como moduladores de GPR6, composiciones farmacéuticas del mismo, métodos para el tratamiento de afecciones asociadas con GPR6 incluida el Parkinson, procesos para preparar los compuestos e intermedios del mismo. También se proporcionan composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos y procesos para preparar tales compuestos; entre los compuestos específicos se encuentran los enantiómeros R y S del compuesto 1- (2-(4-(2,4-difluorofenoxi) piperidin-1-il)-3-((tetrahidrofuran-3-il) amino)-7,8-dihidropirido [3,4-b] pirazin-6(5H)-il) etan-1-ona (Resumen; pág. 3, Párr. [0005]; pág. 142, Párr. [00653], Ej. 149; pág. 147, Párr. [00669]; pág. 148, Párr. [00673]; pág. 150, Párr. [00684]).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 2 y el compuesto divulgado de D1 consiste en el porcentaje de pureza enantiomérica.

No se evidencia un efecto asociado al incluir el porcentaje de pureza enantiomérica, puesto que los resultados de IC50 mostrados en la solicitud (Tabla 2, pág. 36) y los de inhibición in vitro de actividad de cAMP constitutiva del receptor GPR6 (Tabla 1, pág. 35) no muestran diferencias significativas frente a los revelados en el documento D1 (Tabla 1, pág. 152-154) como moduladores de GPR6; de hecho, en la comparación que está en las tablas 1 y 2 de la descripción de la presente solicitud no se evidencia un efecto distinto al ya conocido. De otro lado, se reitera que no refieren de manera explícita cual es el enantiómero que van en exceso o en prevalencia.

(...)

Sin embargo, el obtener compuestos moduladores de GPR6 con porcentajes definidos de pureza enantiomérica, ya está divulgado en el documento D2 que se refiere a compuestos de quinoxalina que son moduladores del receptor 6 acoplado a proteína G (GPR6) y revela en las síntesis de varios de los compuestos la obtención de enantiómeros de los mismos (Ej. 21, pág. 138; Ej. 26, pág. 145).

De otro lado, el documento D1 también menciona que los compuestos pueden encontrarse en su forma enantiomérica (pág. 142, Párr. [00653], Ej. 149); igualmente, tanto el documento D1 como el documento D2 mencionan que los compuestos pueden estar en composiciones farmacéuticas (D1= pág. 146, Párr. [00668], pág. 147, Párr. [00669]; D2= Pág. 164, Párr. [0645]; Reivindicación 14).

Adicionalmente, el documento D2 divulga que los compuestos moduladores de GPR6 pueden estar en combinación con otros principios activos adicionales para el manejo de trastornos neurológicos (pág. 85, Párr. [0125]-[0127], pág. 86, Párr. [0128]-[0129], pág. 87 y 88, Párr. [0130]-[0131]).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a obtener compuestos moduladores de GPR6 con porcentajes definidos de pureza de uno de los enantiómeros del documento D2 en el compuesto de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 2. Por lo cual se considera obvia.”

3.5 ARGUMENTOS A FAVOR DEL NIVEL INVENTIVO DE LA INVENCION

3.5.1. El nivel inventivo de una solicitud se define en la Decisión 486 como:

“Artículo 18. Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.”

3.5.2. La Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad elaborada por la Delegatura de Propiedad Industrial de la SIC establece los siguientes indicios de la existencia de nivel inventivo:

"2.13.5.3.1 Indicios de la existencia de nivel inventivo

En las siguientes situaciones se considera que hay indicios de nivel inventivo:

- *Problema técnico sin resolver antes de la invención*
- *Si la invención reivindicada resuelve un problema técnico que se ha intentado resolver desde mucho tiempo atrás pero no se había logrado con éxito, la invención tiene nivel inventivo porque representa un avance tecnológico.*
- *Superación de un prejuicio técnico (...).*
- *Simplicidad: reemplazo de máquinas o procedimientos complicados por versiones más simples.*
- *Efecto técnico sorprendente.*
- *Superación de dificultades no resueltas por las técnicas rutinarias (...)."¹*

Precisamente, las enseñanzas contenidas en D1 y D2 no llevan de forma inmediata a la invención propuesta en las reivindicaciones de la presente solicitud por cuanto los documentos D1 y D2, a pesar de que se refieren a invenciones relacionadas con la invención, no proporcionan una solución al problema que se pretende resolver con el método de producción de dispersantes mediante polimerización de radicales vivos de la presente solicitud.

¹ Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad emitido por la Superintendencia de Industria y Comercio, Delegatura para la Propiedad Industrial, Dirección de Nuevas Creaciones. Año 2014. Página 134.

3.5.3. En primer lugar, la Examinadora reitera que en la presente solicitud no se indica explícitamente qué enantiómero está en exceso o en prevalencia, lo cual es incorrecto como se evidencia en la estructura de la reivindicación 1, en donde el compuesto reivindicado es el enantiómero R. No obstante, se ha modificado la reivindicación 1 para especificar explícitamente que el exceso enantiomérico requerido (ee) hace referencia al enantiómero R.

3.5.4. La Examinadora declara que *“una persona medianamente versada en la materia que los resultados de ensayos de actividad pueden resultar distintos entre un grupo de compuestos o principios activos”*. Pese a que esta afirmación es veraz, sin embargo, no es obvio cuáles serían estos resultados. El experto en la materia, a partir del documento D1, no podría haber predicho que el enantiómero R actualmente reivindicado es un compuesto mejorado en comparación con los compuestos expuestos en D1.

3.5.5. Por otro lado, la Examinadora manifiesta que *“no se evidenció un efecto distinto al esperado”*. La solicitante afirma que esto es erróneo ya que el enantiómero R reivindicado en la presente solicitud tiene un **margen de seguridad inesperadamente mejor** en comparación con aquel de los compuestos de D1, como es claramente expuesto en la descripción de la solicitud.

3.5.6. Adicionalmente, la solicitante reitera que el documento D1 reivindica un grupo de compuestos Markush descritos en 156 ejemplos. La actividad de GPR6 *in vitro* de la mayoría de estos compuestos se probó en uno de dos ensayos (A.1 o A.2). Se probaron 69 compuestos en el ensayo A.1 y 73 compuestos en el ensayo A.2. Los resultados de la actividad *in vitro* se presentan en la Tabla 1 del documento D1.

La solicitante explica que en el documento D1 se encontró que el compuesto del ejemplo 149 de D1 tiene un valor IC₅₀ de 58.7 en el ensayo A.2, y de los 73 compuestos probados en el ensayo A.2 de D1, se encontró que 20 eran más activos que el compuesto del ejemplo 149. Los tres compuestos que se identificaron como más activos en el ensayo A.2 son los compuestos de los ejemplos 118, 70 y 119, con valores de IC₅₀ de 11.4, 17.1 y 23.6 respectivamente. Para los tres de estos compuestos más activos, Z es CHF, R₂ es NH-isopropilo y R₈ es COH, mientras que para el compuesto del ejemplo 149, Z es O, R₂ es NH-tetrahidrofurano y R₈ es COMe.

De esta manera, la solicitante afirma que una persona normalmente versada en la materia, leyendo D1, claramente no estaría motivada a cambiar Z, R₂ y R₈ en los compuestos más activos para llegar al compuesto del ejemplo 149, y adicionalmente cambiar la estereoquímica del compuesto del ejemplo 149 para llegar al compuesto reivindicado en la presente solicitud. Una persona normalmente versada en la materia ciertamente no estaría motivada para hacerlo con una expectativa razonable de obtener un compuesto farmacéuticamente ventajoso por un margen de seguridad mejorado.

Por consiguiente, la solicitante añade que la existencia del documento D1 evidencia que la presente invención es inventiva y además supera un prejuicio técnico. Como se menciona en la Guía para

Examen de Solicitudes, eliminar un perjuicio técnico es un indicio a favor de la existencia de nivel inventivo.

3.5.7. La solicitante menciona que una ventaja clave del compuesto reivindicado en la presente solicitud sobre el compuesto del ejemplo 149 de D1, es que el compuesto de la presente solicitud muestra una inhibición reducida de los canales hERG y, por tanto, un margen de seguridad mejorado (Ensayo V, párrafos [0124] – [0126]). El gen hERG codifica un canal de potasio, esencial para la actividad eléctrica cardíaca normal. Como se menciona en el párrafo [0003], la inhibición de hERG se asocia con una posible prolongación del intervalo QT, un trastorno de repolarización cardíaca que predispone a los individuos afectados a una arritmia que puede conducir a desmayos y a la muerte súbita. Por tanto, la presente invención de un modulador de GPR6 que no afecta de manera tan significativa al gen hERG es trascendental y, contrariamente a lo afirmado por la Examinadora, el efecto técnico y la ventaja del enantiómero (*R*) se revelan claramente en la presente solicitud.

La Tabla 2 de la presente invención (ver párrafo [0125]) compara el enantiómero *R* reivindicado en la presente ("*Fórmula 1*") con el enantiómero *S* del ejemplo 149 del documento D1 ("*Compuesto A*"). Los datos mostrados en la Tabla 2 muestran que la constante de unión (*K_i*) del compuesto reivindicado al receptor GPR6 es aproximadamente la misma que aquella del enantiómero *S* del ejemplo 149, siendo *K_i* 5,5 y 6,0 nM respectivamente. Sin embargo, como se describe en el párrafo [0125], la inhibición de los canales hERG es casi cuatro veces menor para el enantiómero *R* reivindicado en la presente que para el enantiómero *S* del ejemplo 149 (*IC*₅₀ 1970 nM frente a 505 nM). La relación de los dos parámetros, como se muestra en la última columna de la tabla 2, muestra que el enantiómero *R* reivindicado en la presente tiene un margen de seguridad significativamente mejor que el enantiómero *S* del ejemplo 149 de D1 (358 frente a 84 respectivamente).

3.5.8. Finalmente, el compuesto reivindicado en la presente solicitud es estructuralmente distinto de los compuestos descritos en D2. La persona normalmente versada en la materia, al leer del documento D2, no estaría motivada a modificar los compuestos de D2 de tal manera que pueda arribar al compuesto reivindicado en la presente solicitud. Por tanto, el compuesto y sus sales reivindicadas en la presente solicitud son inventivos frente a D2.

3.5.9. Teniendo en cuenta lo anterior, la reivindicación 1 y 2 así como sus reivindicaciones dependientes cuentan con nivel inventivo frente a las invenciones reclamadas en D1 y D2.

4. Se presenta junto con este escrito un capítulo reivindicatorio modificado en donde se incluyen los cambios expuestos en el presente documento. Para facilidad de análisis, se incluye además una versión de las reivindicaciones con los cambios resaltados. La solicitante presenta el pago de tasa por modificación de las reivindicaciones. El número total de reivindicaciones resultantes es 25 por lo tanto se paga la tasa correspondiente a 07 reivindicaciones adicionales.

5. Solicito de manera respetuosa se otorgue el privilegio de patente de invención a este nuevo invento, dado que cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos en la Decisión 486.

Atentamente,



ANDREA TOBOS MATEUS

C.C. 52.223.325 de Bogotá

T.P. 148648

0615710co_memorial2oar_160621