

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. NC2019/0007129

Solicitud de patente de invención titulada: “N-(1,3-DIMETILPIRAZOL-4-IL)SULFONIL-6-[3-(3,3,3-TRIFLUORO-2,2-DIMETILPROPOXI)-PIRAZOL-1-IL]-2-[(4S)-2,2,4-TRIMETILPIRROLIDIN-1-IL]PIRIDIN-3-CARBOXAMIDA COMO MODULADOR DEL REGULADOR DE CONDUCTANCIA TRANSMEMBRANA DE FIBROSIS QUÍSTICA (CFTR)”

Solicitante: VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED

Nuestra Ref.: P2019/000113

RESPUESTA AL OFICIO No. 8058, NOTIFICADO EL 01 DE JUNIO DE 2021
(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 originalmente el 03 de julio de 2019. Así entonces, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto se realizan los siguientes cambios:

- se eliminan las Reivindicaciones 1 a 23, 25 a 31 y 33 a 125;
- se introducen las nuevas Reivindicaciones 3 a 12, las cuales encuentran soporte en las páginas 106 a 112 del Capítulo Descriptivo;
- las nuevas Reivindicaciones 1 y 2 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 24 y 32, respectivamente.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio 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, éstas corresponden a una limitación drástica de la materia reclamada inicialmente.

2. a- El Despacho señala que el título de la solicitud no se relaciona con la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio, por lo cual recomienda que sea modificado.

b- En respuesta a este punto, y con el objetivo de facilitar el trámite de la presente solicitud, me permito modificar el título de la presente solicitud como se muestra a continuación:

“N-(1,3-DIMETILPIRAZOL-4-IL)SULFONIL-6-[3-(3,3,3-TRIFLUORO-2,2-DIMETILPROPOXI)-PIRAZOL-1-IL]-2-[(4S)-2,2,4-TRIMETILPIRROLIDIN-1-IL]PIRIDIN-3-CARBOXAMIDA COMO MODULADOR DEL REGULADOR DE CONDUCTANCIA TRANSMEMBRANA DE FIBROSIS QUÍSTICA (CFTR)”

3. a- El Despacho eleva las siguientes objeciones frente al Capítulo Reivindicatorio:

- las Reivindicaciones 46, 50, 58, 64 y 68 están descritas como reivindicaciones independientes, sin embargo, deberían ser dependientes de las reivindicaciones 37, 42, 53, 62 y 65, respectivamente. Asimismo, el Despacho indica que las Reivindicaciones 42 y 53 deben depender de la Reivindicación 37;
- las Reivindicaciones 23, 78, 89, 96, 105, 112 y 125 hacen referencia a las figuras del Capítulo Descriptivo, lo cual no está permitido. El Despacho sugiere eliminar la referencia a las figuras mencionadas y en su lugar, incluir dentro del contenido de estas reivindicaciones la información referida (estructuras, difractogramas, etc.);
- la Reivindicación 53 no es clara, pues no define el radical R^a, por lo que no es posible determinar el alcance de la materia reclamada;
- la Reivindicación 62 no es clara, ya que no define los sustituyentes Y¹ ni Y², por lo que no es posible determinar el alcance completo de la materia reclamada;

- las Reivindicaciones 73, 78, 84, 89, 91, 96, 100, 105, 107, 112, 120 y 125 no son claras, porque las expresiones “*sustancialmente similar*” y “*sustancialmente pura*” son relativas y no permiten distinguir la invención del estado de la técnica. El Despacho sugiere sustituir dichas expresiones por un término o rango concreto;
- las Reivindicaciones 74 a 77, 85 a 88, 92 a 95, 101 a 104, 108 a 111 y 121 a 124 no son claras, puesto que emplean términos imprecisos como “(...) *caracterizada por un difractograma en polvo de rayos X que posee una señal a al menos tres valores dos-theta (...)*” (o un número determinado de señales), en donde el término “señales” no se relaciona con el término técnico preciso;
- las Reivindicaciones 74 a 77, 85 a 88, 92 a 95, 101 a 104, 108 a 111 y 121 a 124 presentan una falta de concisión ya que la información de estos grupos de reivindicaciones es repetitiva. El Despacho sugiere eliminar las reivindicaciones de manera que solamente se deje la reivindicación inicial de cada grupo, esto es, las Reivindicaciones 74, 85, 92, 101, 108 y 121;
- las Reivindicaciones 36, 71, 117 y 118 hacen referencia a usos y métodos de tratamiento, lo cual corresponde a materia no patentable.

b- En respuesta a estas objeciones, me permito llamar la atención sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, tal como señalé en el primer punto del presente memorial. Particularmente, las Reivindicaciones 1 a 23, 25 a 31 y 33 a 125 han sido eliminadas, por lo cual considero superada cualquier objeción frente a las mismas.

Asimismo, me permito resaltar que las reivindicaciones ahora hacen referencia a compuestos, los cuales están debidamente definidos por sus fórmulas químicas estructurales; así como a sales farmacéuticamente aceptables, derivados deuterados de los mismos, y las composiciones farmacéuticas que los contienen. Así las cosas, considero que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de materia susceptible de protección por patente establecidos en el Artículo 14 de la Decisión 486, así como los requisitos de claridad y concisión establecidos en el Artículo 30 de la misma, permitiéndole a una persona versada en la materia entender de forma clara e inequívoca el alcance y los límites de la materia reclamada.

4. a- El Despacho señala que la presente invención carece de novedad a la luz de la patente WO2016/057572 (D1). Específicamente, el Despacho afirma que D1 anticipa todas las etapas del método para preparar los compuestos de Fórmula (D) de las

Reivindicaciones 53 a 57, así como los compuestos reclamados en las Reivindicaciones 65 a 67.

b- En respuesta a esta objeción, me permito nuevamente señalar las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en donde, entre otras, se eliminaron las Reivindicaciones 53 a 57 y 65 a 67. En vista de lo anterior, considero superada la objeción de novedad elevada por el Despacho.

5. a- El Despacho señala que D1 afecta el nivel inventivo de la presente invención. Particularmente, el Despacho considera que D1 es el arte previo más cercano a la invención definida en la Reivindicación 1, ya que divulga compuestos moduladores del regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR), composiciones farmacéuticas, métodos de tratamiento y kits de los mismos para el tratamiento de las enfermedades mediadas por CFTR.

El Despacho no resalta alguna diferencia particular entre los compuestos de la Reivindicación 1 y los divulgados en D1, y simplemente menciona que “*Se tendrán en cuenta la(s) diferencia(s) cualesquiera que sean entre la invención definida a partir de la reivindicación 1 y los compuestos divulgados por D1*”. Adicionalmente, el Despacho señala que no se evidencia un efecto técnico asociado a la selección de compuestos de la invención, ya que si bien se describen valores de concentración media máxima eficaz (EC₅₀) para algunos de los compuestos reclamados, los valores EC₅₀ de los compuestos de D1 son menores.

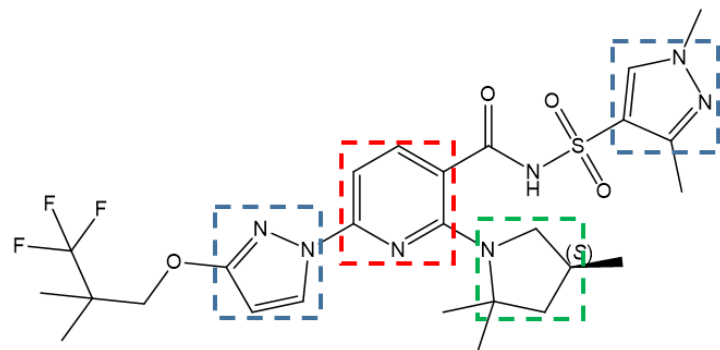
Por lo anterior, el Despacho indica que el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención es: *¿Cómo modificar los compuestos divulgados en el documento D1 para el tratamiento de las enfermedades mediadas por CFTR?*

Sin embargo, el Despacho afirma que la selección de los compuestos descritos en la presente invención se deriva de lo ya divulgado en D1 sin ninguna ventaja sorprendente, ya que seleccionando ciertos radicales y/o sustituyentes de D1 se podría llegar al objeto de la presente invención. Por ejemplo, en D1 donde: W es oxígeno; Z es NR; R es hidrógeno; el anillo A es piridilo sustituido con R¹, donde R¹ puede ser un anillo heterocíclico; para (Y)_n, n es 0; el anillo B es pirazol sustituido con R⁶; y en el que el anillo C puede ser un heterocicloalquilo sustituido con R³.

Consecuentemente, el Despacho indica que la persona medianamente versada en la materia estaría motivada hacer una selección a partir de lo descrito en D1, para así llegar de manera obvia y evidente al objeto de la Reivindicación 1.

Adicional a lo anterior, el Despacho señala que en las Reivindicaciones 143 y 144, D1 describe una composición farmacéutica que se prepara con alguno de los compuestos descritos en las reivindicaciones anteriores, además de uno o más agentes terapéuticos; y que en la Reivindicación 155 de D1 se describen exactamente los mismos agentes de la Reivindicación 35 en la presente invención (Compuestos II y III). Asimismo, D1 menciona los métodos de preparación de los compuestos de la Fórmula 1. Por todo lo anterior, el Despacho concluye que tanto la Reivindicación 1 como las Reivindicaciones 2 a 35; 37 a 52; 58 a 64; 68 a 70; 72 a 116 y 119 a 125 no cumplen con el requisito de nivel inventivo.

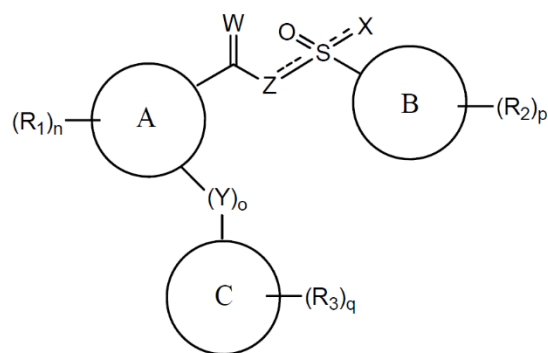
b- i) En primer lugar, me permito resaltar una vez más las modificaciones realizadas sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en donde la Reivindicación 1 hace referencia a un compuesto que se selecciona del Compuesto 1:



(Compuesto 1),

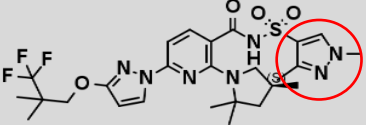
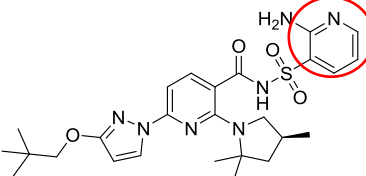
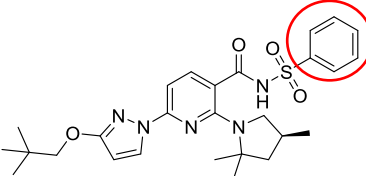
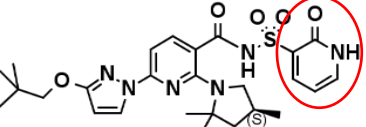
una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un derivado deuterado de cualquiera de los que anteceden. En este punto, es importante señalar que el Compuesto 1 tiene 4 anillos heterocíclicos, específicamente: dos anillos pirazol (señalados en azul), un anillo piridina (señalados en rojo) y un anillo pirrolidina (señalado en verde).

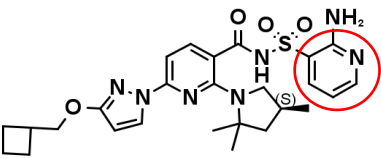
ii) En segundo lugar, me permito señalar que D1 divulga casi 3000 compuestos de Fórmula (I):



los cuales son útiles como moduladores de la actividad de CFTR. A diferencia de lo divulgado en D1, los compuestos de la presente invención presentan **4 anillos heterocíclicos** en su estructura, como lo señalé anteriormente. De hecho, de los casi 3000 compuestos de D1, los compuestos más similares al Compuesto 1 de la presente solicitud son aquellos que presentan los anillos pirazol-piridina-pirrolidina (que tendría en común con el compuesto de la invención) y un cuarto anillo en el lado derecho de la molécula, que corresponde a un anillo heteroaromático que contiene nitrógeno.

Esta diferencia estructural frente a lo divulgado en D1 le confiere al Compuesto 1 de la presente invención un efecto técnico inesperado, que corresponde a una actividad moduladora de CFTR mejorada. Como se muestra en la tabla a continuación, el Compuesto 1 demostró una mejora significativa en comparación con los compuestos de D1 que comparten la estructura de anillos pirazol-piridina-pirrolidina:

Compuesto	Estructura	Depuración de hepatocitos - Rata (%)	Depuración IV Rata (mL/min/Kg)
Compuesto 1 (Tabla 9)		66	1,6
Compuesto 1975 de D1 (Compuesto A en la presente solicitud, Tabla 9)		13	17,8
Compuesto 1114 de D1 (Compuesto C en la presente solicitud, Tabla 9)		6	29,2
Compuesto 2578 de D1 (Compuesto B en la presente solicitud, Tabla 9)		13	N/A*

Compuesto 2690 de D1 (Compuesto D en la presente solicitud, Tabla 9)		19	N/A*
---	---	----	------

*No fue evaluado en el modelo *in vivo*

Esta mejora se muestra en términos de depuración de hepatocitos (para lo cual se prefiere generalmente un número mayor), y en algunos casos, cuando fue evaluado, datos adicionales de depuración IV en ratas (para lo cual se prefiere generalmente un número menor).

Como se mencionó anteriormente, D1 divulga casi 3000 compuestos, incluyendo compuestos con una estructura con anillos pirazol-piridina-pirrolidina, de manera similar a los compuestos de la presente invención. Sin embargo, D1 no contiene enseñanza o sugerencia alguna que guiara a una persona medianamente versada en la materia a elegir específicamente un anillo pirazol como el anillo heteroaromático que contiene nitrógeno en el lado derecho de la molécula, para así obtener compuestos con una depuración significativamente mejorada. En otras palabras, la persona medianamente versada en la materia no estaría motivada a utilizar los compuestos de D1 como punto de partida para llegar al Compuesto 1 de la presente invención.

iii) Así las cosas, a la luz de los argumentos presentados anteriormente, me permito llamar la atención del Despacho sobre la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad (en adelante, Guía de la SIC), la cual establece que una invención de selección tiene nivel inventivo cuando “*todos los productos del subgrupo presentan un efecto o actividad técnica no descrita en el Estado de la Técnica y, además, es inesperada*”¹. En el presente caso, si bien los compuestos de la presente invención corresponden a una selección de los compuestos de D1, dicho documento no contiene alguna enseñanza o sugerencia que guíe de manera inequívoca a la persona medianamente versada en la materia a obtener la estructura particular de la materia reclamada, ni mucho menos a tener una expectativa razonable de observar los efectos técnicos asociados a la misma. En vista de lo anterior, solicito respetuosamente que el nivel inventivo de la presente invención sea reconocido.

¹ Superintendencia de industria y comercio de Colombia. 2014. Guía para Examen de solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad. Sección 2.13.7.1.

6. En este punto, me permito informar que las Oficinas de Patentes de Australia (AU2017371200), Corea del Sur (KR10-2269492), Estados Unidos (US10793547), Europa (EP3551622), Israel (IL267048) y Japón (JP2019-530713), que corresponden a las contrapartes de la publicación PCT WO2016/057572, han otorgado el privilegio de patente para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud,. Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes, en tanto que no obligan de manera alguna al Despacho a tomar una decisión en el mismo sentido, considero que dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio aplicados para concluir la aceptación de dichas patentes resultan equivalentes a los que el Despacho debe emplear.

7. Por todo lo anterior, 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;
- Comprobante de pago por modificaciones voluntarias.