

(iii) Debidamente autorizado por mi apoderado, se **han eliminado las reivindicaciones 8, 27-29, 35 y 36** ya que en estas se menciona el grupo Y-3, eliminado anteriormente.

(iv) Se **ha modificado** la reivindicación 37 original (actual reivindicación 31), de manera que los grupos protectores P1 y P2 se definen de una forma más clara, encontrando el sustento para ésta modificación en la página 29, líneas 9 - 17 del capítulo descriptivo.

Sobre este particular, me permito manifestar al señor Examinador que las anteriores modificaciones **no constituyen de ninguna manera una ampliación al alcance** de la presente invención, toda vez que las mismas solamente obedecen a dar respuesta a las objeciones de Claridad presentadas y Nivel Inventivo, **mediante la limitación** del capítulo reivindicatorio actualmente presentado, con el fin de definir en forma aún más clara y precisa el objeto de la invención para su estudio por parte de ese Despacho.

3. **ANTECEDENTES DE LA INVENCION Y SOLUCION TECNICA PLANTEADA**

La molécula-1 de adhesión a células vasculares (VCAM-1), miembro de la familia de supergenes de la inmunoglobina (Ig), se expresa en endotelio activado pero no en reposo. La integrina VLA-4, es un antígeno de aparición muy tardía que se expresa en muchos tipos de células, incluyendo los linfocitos circulantes, eosinófilos, basófilos y monocitos, pero no en neutrófilos, y es el principal receptor de la VCAM-1. Los anticuerpos de VCAM-1 o de VLA-4 pueden bloquear la adhesión de estos leucocitos mononucleares y de las células de melanoma al endotelio activado *in vitro*. Los anticuerpos de ambas proteínas han sido eficaces en inhibir la infiltración de leucocitos y en evitar el daño de los tejidos de varios modelos de inflamación animal.

Se ha demostrado que los anticuerpos monoclonales anti-VLA-4 bloquean la emigración de células T en caso de artritis inducida por adyuvantes, impiden la acumulación de eosinófilos y la broncoconstricción en modelos de asma, reducen la parálisis e inhiben la infiltración de monocitos y linfocitos en encefalitis autoinmune experimental.

De la misma forma, se ha demostrado que los anticuerpos monoclonales anti-VCAM-1 prolongan el tiempo de supervivencia de los trasplantes cardiacos homoplásticos. Los estudios recientes han demostrado que los anticuerpos monoclonales anti-VLA-4 pueden prevenir la insulinitis y la diabetes de ratones diabéticos no obesos y pueden atenuar de modo significativo la inflamación en caso de modelo de colitis de monos tamarinos del algodón.

Igualmente se ha demostrado que la VCAM se expresa en células del endotelio de tejido inflamatorio del colon en un modelo de enfermedad intestinal inflamatoria de ratas sometidas a TNB/etanol.

En este orden de ideas, es claro que el **problema a solucionar** es la **obtención de un compuesto farmacéutico que sea útil como agente terapéutico para el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas.**

En búsqueda de este resultado, la presente invención soluciona el problema existente, ya que revela compuestos que tienen el efecto deseado, siendo útiles en enfermedades inflamatorias crónicas como: artritis reumatoide, esclerosis múltiples, asma y las enfermedades intestinales inflamatorias.

Una vez enfocado en el tema de discusión, me permito llamar la atención del señor Examinador hacia los argumentos que demuestran el nivel inventivo de la presente invención frente a las enseñanzas de los documentos citados.

328
327

4. **NIVEL INVENTIVO**

El señor Examinador cita los documentos, **WO 9853817 (D1)**, **WO 9853814 (D2)** y **WO 9910312 (D3)**, los cuales utiliza como base para objetar el nivel inventivo de la presente invención.

Las enseñanzas de los documentos **D1** y **D2**, revelan antagonistas de VLA-4 y/o $\alpha_4\beta_7$, derivados de fenilalanina que tienen el grupo pirimidina-2,4-diona en la posición 4 (ejemplo 75 en **D1** y ejemplo 332 en **D2**), entre otros, para ser formulados en composiciones farmacéuticas. En contraste, la presente invención muestra una estructura diferente para R_1 , comparada con los ejemplos 75 de **D1** y 332 de **D2**. Dicha diferencia radica en que el sustituyente R_1 , considerado en la presente invención, corresponde a un anillo aromático de seis (6) miembros como unidad principal y el sustituyente correspondiente en los ejemplos mencionados, no revelan ninguna estructura de éste tipo.

El documento **D3** enseña derivados de **N-alcanoilfenilalanina**, útiles en el tratamiento de enfermedades cuyos síntomas y/o daños están relacionado con la unión de VCAM-1 con las células que expresan VLA-4. Entre tanto **la presente invención revela 4-pirimidin-N-acil-L-fenilaminas** que inhiben la unión de la VCAM-1 y de la fibronectina al antígeno VLA-4 de linfocitos curculantes, eosinófilos, basófilos y monocitos.

El señor Examinador asegura que R_1 de la presente invención, está revelado en **D3** y que una persona versada en la materia llegaría a las enseñanzas de la presente invención, combinando las enseñanzas de **D1** o **D2** con las enseñanzas del documento **D3**.

Sobre este particular, me permito manifestar que dicha afirmación resulta equivocada, ya que, **ninguno de los documentos citados por el señor Examinador revela los compuestos que solucionan el problema técnico** abordado en la presente solicitud, es decir, **4-pirimidinil-N-acil-L-fenilalaninas, útiles como inhibidores de la unión entre la molécula VCAM-1 y las células de expresión del antígeno VLA-4.**

En este orden de ideas, **no es posible que una persona versada en la materia se vea motivada a escoger el ejemplo 75 o el ejemplo 332 para combinarlos con las enseñanzas del documento D3**, ya que de un centenar de ejemplos que se enseñan en **D1 y D2**, **no hay sugerencia en dichos documentos, que los ejemplos 75 y 332 tengan mejor actividad que los otros compuestos discutidos en éstos.**

Aun más, **es claro** que los ejemplos 75 y 332 **son los únicos compuestos que tienen un grupo pirimidina-2,4-diona entre muchos compuestos revelados en D1 y D2**, cuando la mayoría de compuestos en **D1 y D2 tienen otros grupos como cianofenil**. Una persona versada en la materia **preferirá un grupo químico que la mayoría de compuestos en D1 y D2 posee**. Esto significa que **D1 y D2 no motivarán a una persona versada en la materia a escoger el ejemplo 75 o el ejemplo 332 para ser combinados con las enseñanzas del documento D3.**

En vista de lo anterior, **es completamente claro que una persona medianamente versada en la materia no encontraría obvio o evidente**, utilizar las enseñanzas de los documentos **D1 y D2**, ni combinarlas de la manera propuesta por el señor Examinador, con las enseñanzas del documento **D3**, para **concluir e incluso obtener, 4-pirimidinil-N-acil-L-fenilalaninas como inhibidores de la interacción de las integrinas, que contienen α_4 , y la VCAM-1.**

Del mismo modo, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho que el Manual Andino de Patentes también se pronuncia con respecto a los indicios que permiten establecer la presencia de altura inventiva de una solicitud de patente. Específicamente, en dicho Manual se establece en su acápite "Nivel Inventivo" varios aspectos que pueden ser útiles para entender que la presente invención se ajusta al sentir de los países Andinos en lo que se relaciona con la novedad de las invenciones. Por ejemplo, el mencionado Manual establece que *"Normalmente el estado de la técnica más cercano se encuentra en el mismo campo de la invención o trata de solucionar el mismo problema o uno semejante. Por ejemplo, en*

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

Radicación N°: 00092691

Clasificación Internacional (IPC): A61K 31/513, 31/198

Concepto Técnico N°: 929

Como resultado del examen definitivo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

Documentos estudiados:

Los textos estudiados fueron la descripción (Folios: 6 a 160) y las reivindicaciones 1 a 42 (Folios: 161 a 176).

La presente solicitud reivindica prioridad americana N° US60.169089 de 06 de diciembre de 1999 y cumple con lo establecido en los artículos 9, 10 y 11 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Objeto de invención:

La presente solicitud se titula: "4-pirimidinil-N-acil-L-fenilalaninas".

El objeto de la presente solicitud se refiere a compuestos de 4-pirimidinil-N-acil-L-fenilalaninas que son inhibidores de la unión entre la molécula VCAM-1 y las células de expresión del antígeno VLA-4 y, por consiguiente, son útiles para el tratamiento de enfermedades cuyos síntomas y/o lesiones pueden atribuirse a la unión de la molécula VCAM-1 con las células de expresión del VLA-4.

Según la descripción, la molécula-1 de adhesión a células vasculares (VCAM-1), miembro de la familia de supergenes de la inmunoglobulina (Ig), se expresa en endotelio activado pero no en reposo. La integrina VLA-4, es un antígeno de aparición muy tardía que se expresa en muchos tipos de células, incluyendo los linfocitos circulantes, eosinófilos, basófilos y monocitos, pero no en neutrófilos y es el principal receptor de la VCAM-1.

Los anticuerpos de ambas proteínas han sido eficaces en inhibir la infiltración de leucocitos y en evitar el daño de los tejidos de varios modelos de inflamación animal. Se ha demostrado que los anticuerpos monoclonales anti-VLA-4 bloquean la emigración de células T en caso de artritis inducida por adyuvantes, impiden la acumulación de eosinófilos y la broncoconstricción en modelos de asma, reducen la parálisis e inhiben la infiltración de monocitos y linfocitos en encefalitis autoinmune experimental (EAE). Se ha demostrado que los anticuerpos monoclonales anti-VCAM-1 prolongan el tiempo de supervivencia de los trasplantes cardíacos homoplásticos.

Los estudios recientes han demostrado que los anticuerpos monoclonales anti-VLA-4 pueden prevenir la insulinitis y la diabetes de ratones diabéticos no obesos y pueden atenuar de modo significativo la inflamación en caso de modelo de colitis de monos tamarinos del algodón. Por consiguiente, los compuestos que inhiben la interacción entre integrinas que contienen alfa4 y la VCAM-1 pueden ser muy útiles

como agentes terapéuticos para el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas, tales como la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple, el asma y las enfermedades intestinales inflamatorias.

Lo que se reivindica como novedoso es lo siguiente:

Un compuesto derivado de 4-pirimidinil-N-acil-fenilalanina de fórmula I (ver folio: 334) o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Claridad de la solicitud:

El artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que: "Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción.

Las reivindicaciones podrán ser independientes o dependientes. Una reivindicación será independiente cuando defina la materia que se desea proteger sin referencia a otra reivindicación anterior. Una reivindicación será dependiente cuando defina la materia que se desea proteger refiriéndose a una reivindicación anterior. Una reivindicación que se refiera a dos o más reivindicaciones anteriores se considerará una reivindicación dependiente múltiple."

El objeto de esta solicitud si puede ser considerado reivindicado en forma clara y concisa y está enteramente sustentado por la descripción conforme al artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Sin embargo, se debe tener en cuenta que las reivindicaciones modificadas continúan teniendo términos ambiguos y muy generales que conllevan a confusión, como por ejemplo: "halógeno" (no se dice cuál o cuáles), "por lo menos", "cicloalquilo" (no se dice de cuántos carbonos es), etc.

Evaluación de la Unidad de Invención:

El artículo 25 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece: "La solicitud de patente sólo podrá comprender una invención o un grupo de invenciones relacionadas entre sí, de manera que conformen un único concepto inventivo".

Esta solicitud de patente comprende solamente una invención o un grupo de invenciones relacionadas entre sí, de manera que se integra un único concepto inventivo conforme al artículo 25 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Es una invención:

El artículo 15 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece: "No se consideran invenciones: a) los descubrimientos, las teorías científicas y los métodos matemáticos; b) el todo o parte de seres vivos tal como se encuentran en la naturaleza, los procesos biológicos naturales, el material biológico existente en la naturaleza o aquel que pueda ser aislado, inclusive genoma o germoplasma de cualquier ser vivo natural; c) las obras literarias y artísticas o cualquier otra protegida por el derecho de autor; d) los planes, reglas y métodos para el ejercicio de actividades intelectuales, juegos o actividades económico-comerciales; e) los programas de ordenadores o el soporte lógico, como tales; y, f) las formas de presentar información."

El objeto de esta solicitud si puede ser considerado como una invención conforme al artículo 15 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Excepciones de Patentabilidad:

El artículo 20 de la Decisión 486 se establece: "No serán patentables: a) las invenciones cuya explotación comercial en el territorio del País Miembro respectivo deba impedirse necesariamente para proteger el orden público o la moral. A estos efectos la explotación comercial de una invención no se considerará contraria al orden público o a la moral solo debido a la existencia de una disposición legal o administrativa que prohíba o que regule dicha explotación; b) las invenciones cuya explotación comercial en el País Miembro respectivo deba impedirse necesariamente para proteger la salud o la vida de las personas o de los animales, o para preservar los vegetales o el medio ambiente. A estos efectos la explotación comercial de una invención no se considerará contraria a la salud o la vida de las personas, de los animales, o para la preservación de los vegetales o del medio ambiente sólo por razón de existir una disposición legal o administrativa que prohíba o que regule dicha explotación; c) las plantas, los animales y los procedimientos esencialmente biológicos para la producción de plantas o animales que no sean procedimientos no biológicos o microbiológicos; d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales."

La presente solicitud no se encuentra dentro de las excepciones de Patentabilidad de que trata el artículo 20 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Determinación del estado de la técnica:

El artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que "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."

Sólo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40".

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 6-12-1999, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a esta.

Se hizo la búsqueda de documentos relevantes en el estado de la técnica, entendiendo como estado de la técnica la definición provista en el artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y las excepciones fijadas en el artículo 17 de la misma.

No se encontraron anterioridades (documentos cuya fecha de publicación es anterior a la fecha de presentación de la primera solicitud de patente sobre la cual se reivindica prioridad o de la fecha de presentación de esta solicitud) que afecten la patentabilidad del objeto de la presente solicitud.

Evaluación de los requisitos de Patentabilidad:

En cumplimiento del Artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina el cual establece "Los Países Miembros otorgarán Patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento en todos los campos de la tecnología siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial".

Se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

Evaluación de Novedad:

El artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que "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.

Sólo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40".

Esta se evaluó por comparación entre lo solicitado y los documentos encontrados en el estado de la técnica y que se relacionan con el objeto reivindicado y de acuerdo con la definición de novedad del Artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Comparando elemento por elemento el objeto de esta solicitud con lo mencionado en las anterioridades, tenemos que:

La presente Solicitud de Patente Colombiana N° 00092691 menciona:

Compuestos 4-pirimidinil-N-acil-L-fenilalaninas de fórmula I (ver folio: 334) o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Tras realizar la comparación con lo encontrado en el estado de la técnica se puede decir que el objeto de esta solicitud no es idéntico al arte anterior, con lo cual se considera que tiene Novedad.

Evaluación de Nivel Inventivo:

El artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que "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".

El Nivel Inventivo se evaluó por comparación entre lo solicitado y encontrado en el estado de la técnica y que se relaciona con el objeto reivindicado y de acuerdo con la definición de nivel inventivo del Artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

La respuesta al problema técnico que se pretendía resolver, no podía predecirse con los conocimientos normales de la materia y la solución propuesta suministra un efecto especial que puede ser tomado como un aporte a la tecnología.

Como se observa, el objeto de esta solicitud no es obvio para una persona del oficio normalmente versada en la materia, ni se deriva de manera evidente del estado de la técnica.