

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 66605

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/03-088391

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en el artículo 3, numeral 30 del decreto 3523 de 2009, y

CONSIDERANDO

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 3 de octubre de 2003, bajo el número 03 - 088391, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada: "DERIVADOS DE MERCAPTOACETILAMIDA, PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACIÓN Y SU USO", que corresponde a la solicitud internacional PCT/EP02/03668 del 3 de abril de 2002.

SEGUNDO: Que efectuado el examen de forma en cuanto a los requisitos que debe llenar la solicitud, y cumplidas las exigencias legales, se ordenó publicar el extracto sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que el solicitante mediante escrito radicado el 15 de marzo de 2006, informó el cambio de nombre de Aventis Pharma Deutschland GmbH a Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, el cual reúne los requisitos legales.

CUARTO: Que realizado el examen de patentabilidad se encontró que la invención no cumple con los requisitos establecidos. En consecuencia, con fundamento en lo dispuesto en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se requirió al peticionario en tres oportunidades para que se pronunciara sobre las objeciones efectuadas a la solicitud.

QUINTO: Que el solicitante mediante escritos radicados el 13 de agosto de 2007, el 13 de febrero de 2008, y el 6 de agosto de 2009, atendió oportunamente a los requerimientos formulados, y presentó las respectivas aclaraciones. Con la respuesta del 13 de febrero de 2008, allegó un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual se ajusta a las prescripciones establecidas en el artículo 34 de la mencionada Decisión 486.

SEXTO: Que según lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina se 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."

SEPTIMO: Que las reivindicaciones 1 a 9, contenidas en los folios 207 a 210, no cumplen con el requisito de nivel inventivo, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

66605

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 66605

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/03-088391

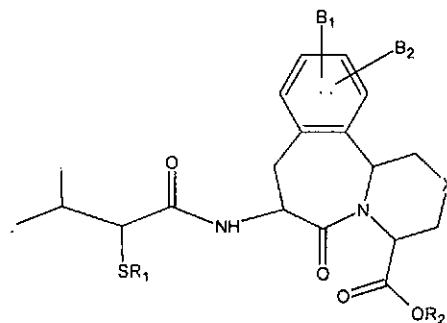
1. Objeto de la invención

El objeto de la solicitud de patente de invención según el capítulo descriptivo, consiste en compuestos que poseen tanto actividad inhibidora de la enzima convertidora de angiotensina como actividad inhibidora de la endopeptidasa neutra; y, en métodos para preparar dichos compuestos.

La enzima convertidora de angiotensina ECA, es una peptidil peptidasa que cataliza la conversión de angiotensina I en angiotensina II. La angiotensina II es un vasoconstrictor que estimula también la secreción de aldosterona por la corteza adrenal. La inhibición de la ECA evita entonces tanto la conversión de angiotensina I en angiotensina II, como el metabolismo de la bradiquinina. La endopeptidasa neutra EPN es una enzima responsable del metabolismo del péptido natriurético atrial (PNA). La inhibición de la EPN produce concentraciones del péptido incrementadas, lo cual conduce a la natriuresis, diuresis y reducciones del volumen intravascular, el retorno venoso y la presión sanguínea.

Consecuentemente, la invención proporciona compuestos capaces de inhibir la actividad endógena de las enzimas.

Específicamente, las reivindicaciones 1 a 6 consisten en un compuesto de la fórmula (I):



Entre otros compuestos, particularmente se reclama protección de:

Éster difenilmetílico de ácido [4S-[4 α ,7 α (S),12b β]]-7-[[2(R)-acetiltio-3-metil-1-oxobutil]amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxo-pirido[2,1a][2]benzazepina-4-carboxílico

Éster difenilmetílico de ácido [4S-[4 α ,7 α (S),12b β]]-7-[[2(S)-acetiltio-3-metil-1-oxobutil]amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxo-pirido[2,1a][2]benzazepina-4-carboxílico, entre otros.

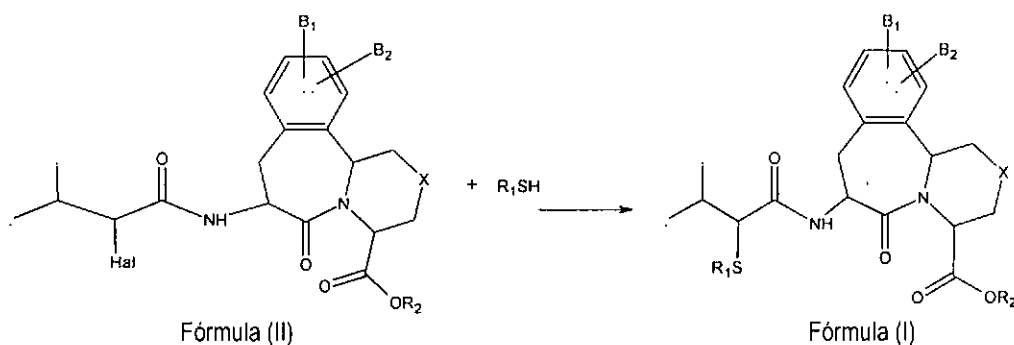
REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 66605

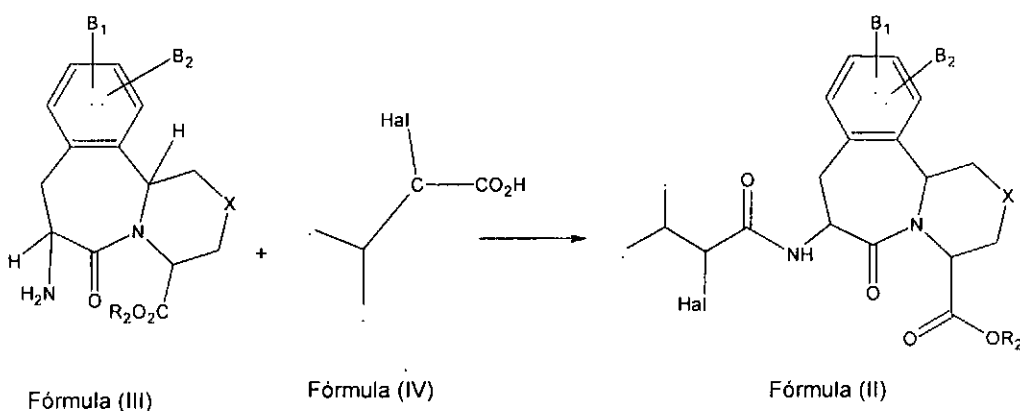
Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/03-088391

Las reivindicaciones 7 y 8, consisten en un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) que comprende la fase de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula R_1SH en presencia de una base.



Además, la solicitud reivindica el procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), que consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (IV), en presencia de un reactivo de acoplamiento.



La reivindicación 9, se refiere a una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos como se definieron en la reivindicación 1 y a un vehículo farmacéuticamente aceptable.

2. Determinación del estado de la técnica

2.1. Fecha determinante para el análisis comparativo

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 12 de abril de 2001, que corresponde a la fecha de la prioridad invocada respecto de la solicitud US No. 60/283,305. Adicionalmente, se reivindicó la prioridad No. GB No. 0119305.1, del

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 66605

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/03-088391

8 de agosto de 2001. Las prioridades fueron tenidas en cuenta para el examen de patentabilidad, según obra en los folios 248 y 250 del expediente el estudio.

2.2. Documentos del estado de la técnica

Consultadas las bases de datos y los archivos con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos anteriores a la fecha de las prioridades invocadas y relacionados con la materia reclamada:

No.	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	US5430145	"Mercaptoacetylamine derivatives useful as inhibitors of enkephalinase and ace"	1995-07-04
D2	EP0671172	"Aminoacid derivative"	1995-09-13

Anterioridades D1 y D2 en los folios 139 a 151 y 212 a 214.

3. Nivel inventivo

Según lo dispuesto en el artículo 18 de la Decisión 486, "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 estado de la técnica, al tenor de lo dispuesto en el artículo 16 de la misma Decisión, comprende "...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".

El Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina ha dicho sobre este requisito, lo siguiente:

El nivel inventivo, implica que la invención presente "...un salto cualitativo en relación con la técnica existente. Este requerimiento es desarrollado por el artículo 4 de la Decisión 344 (hoy artículo 18 D. 486) que presupone el requisito de nivel inventivo al establecer que la invención goza de dicho nivel al no derivar de manera evidente del estado de la técnica, ni resultar obvia para una persona entendida o versada en la materia.

"Este requisito ofrece al examinador la posibilidad de determinar si con los conocimientos técnicos que existían al momento de la invención, se hubiese podido llegar de manera evidente a la misma, o si el resultado hubiese sido obvio para un experto medio en la materia de que se trate, es decir, para una persona del oficio y normalmente versada en la materia técnica correspondiente."

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 60005
 Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/03-088391

(...)

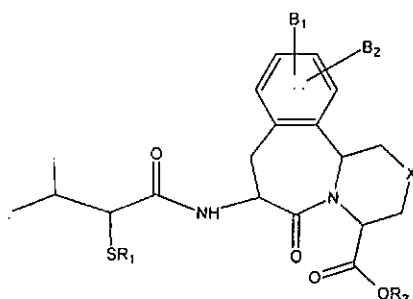
"En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no es consecuencia clara y directa de dicho estado.

"Este Tribunal, al respecto, manifiesta que: *el inventor debe reunir los méritos que le permitan atribuirse una patente, sólo si la invención fruto de su investigación y desarrollo creativo constituye "un salto cualitativo en la elaboración de la regla técnica", actividad intelectual mínima que permitirá que su invención no sea evidente (no obvia) del estado de la técnica. Es decir, que con el requisito del nivel inventivo, lo que se pretende es dotar al examinador técnico de un elemento que le permita afirmar o no si a la invención objeto de estudio no se habría podido llegar a partir de los conocimientos técnicos que existían en ese momento dentro del estado de la técnica (...)*" (Proceso 13-IP-2004)".

En el presente caso, el objeto carece de nivel inventivo, porque a los ojos de un experto medio en la materia, el problema técnico que pretendía resolver la solicitud, se solucionaría con la aplicación del conocimiento brindado por el estado de la técnica.

3.1. Materia reivindicada

La solicitud reivindica un compuesto de la fórmula (I), que presentan actividad inhibidora frente a la Enzima Convertidora de angiotensina (ECA) y la endopeptidasa neutra (NEP), caracterizado porque presenta la siguiente fórmula:



Donde:

R₁ es -H o acetilo

R₂ es hidrogeno o difenilmetilo

X es -(CH₂)_n en donde n es 1

B₁ y B₂ son -H

En particular, se reclama protección para las especies químicas:

¹ Proceso 105-IP-2008

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

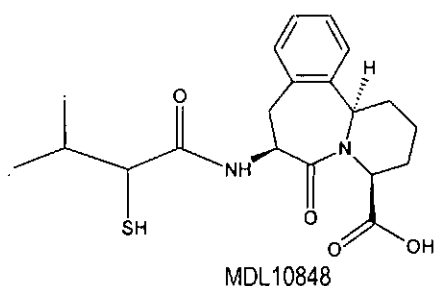
RESOLUCIÓN N° 66605

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/03-088391

Éster difenilmetílico de ácido [4S-[4 α ,7 α (S),12b β]]-7-[[2(R)-acetiltio-3-metil-1-oxobutil]amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxo-pirido[2,1a][2]benzazepina-4-carboxílico,

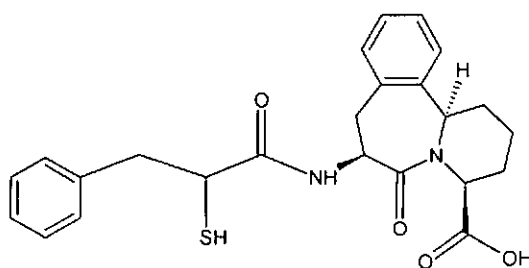
Éster difenilmetílico de ácido [4S-[4 α ,7 α (S),12b β]]-7-[[2(S)-acetiltio-3-metil-1-oxobutil]amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxo-pirido[2,1a][2]benzazepina-4-carboxílico,



3.2. Estado del arte

El estado del arte previo a la invención presenta la anterioridad D1, que revela la estructura de las siguientes sustancias:

Ácido [4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]]-7-[(1-oxo-2(R)-tio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxopirido[2,1-a][2]benzazepina-4-carboxílico **MDL 100173** (Ver ejemplo 3)

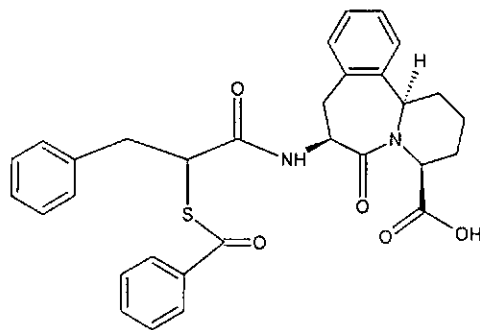


Ácido [4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]]-7-[(1-oxo-2(R)-benzoiltio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxopirido[2,1-a][2]benzazepina-4-carboxílico (Ver columna 18).

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

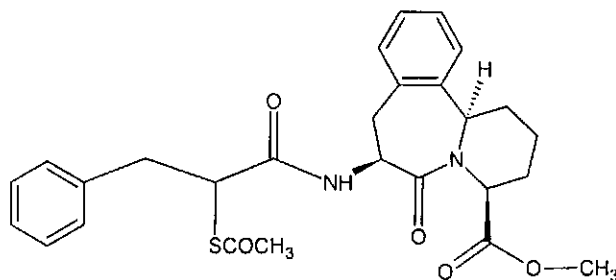
RESOLUCIÓN N° 1460005
 Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/03-088391



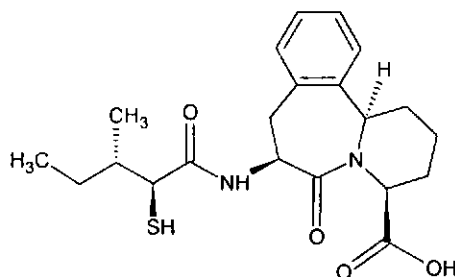
Éster bencílico del ácido [4S-[4α,7α(R*),12bβ]]-7-[(1-oxo-2(R)-benzoiltio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12-b-octahidro-6-oxopirido[2,1-a][2]benzazepina-4-carboxílico (Ver columna 18)

Éster metílico del ácido [4S-[4α,7α(R*),12bβ]]-7-[(S)-(1-oxo-2(R)-acetiltio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12-b-octahidro-6-oxopirido[2,1-a][2]benzazepina-3(R)-carboxílico (Ver columna 31, ejemplo 31).



El documento D2, revela en su ejemplo 148 la denominación IUPAC de los siguientes compuestos:

Ácido [4S-[4α,7α(R*),12bβ]]-7-[(2S,3S)-3-metil-1-oxo-2-tiopentil]amino]-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidropirido[2,1-a][2]benzazepina-4-carboxílico BS39-002^aa (Ver folio 151 antes 150)



Ejemplo 148 Anterioridad D2

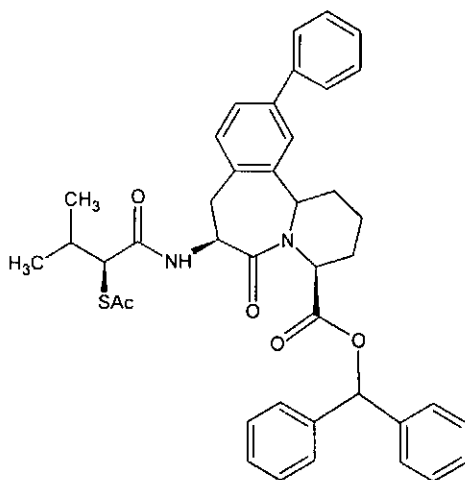
REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 66605

Por la cual se niega una patente de invención

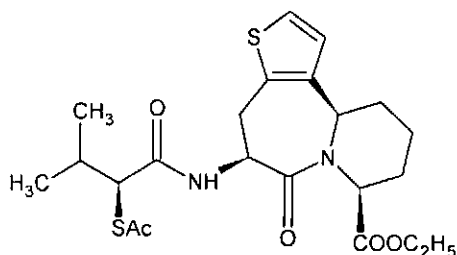
Rad. N° PCT/03-088391

Así mismo, divulga el anillo anular de pirido[2,1-a][2]benzazepin-6-ona, en el ejemplo E-8, E-10 que incluyen la formación de éster de difenilmetileno y grupos acetilo como sustituyentes del grupo tio.



Ejemplo E-8

Adicionalmente, dicho documento enseña estructuras analógicas del núcleo central que reemplazan con efectividad el anillo de fenilo por un anillo de tienilo e incorporan en la posición 4 un grupo acetilo para formar el correspondiente éster.



Ejemplo B-4

3.3. Evaluación de elementos característicos y determinación de las diferencias técnicas

Al observar los elementos y características técnicas de la materia reclamada, fue posible establecer que la diferencia con relación al contenido de las publicaciones D1 y D2 consiste en la longitud de la cadena del grupo alquil-tio que sustituye la posición 7 del anillo de pirido[2,1-a][2]benzazepin-6-ona, tal y como se interpreta al analizar el contenido de la siguiente tabla.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° ^{NO}_{REG} 66605
 Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/03-088391

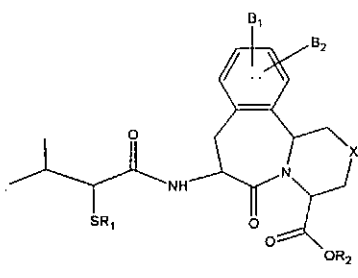
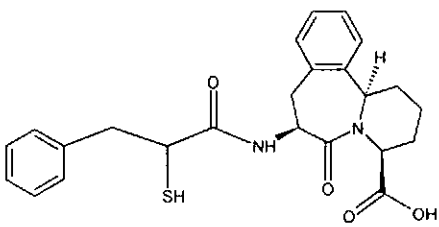
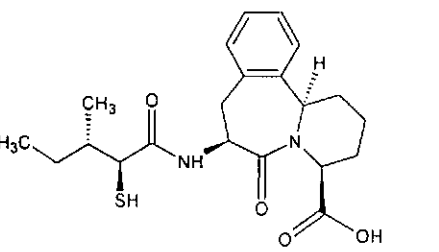
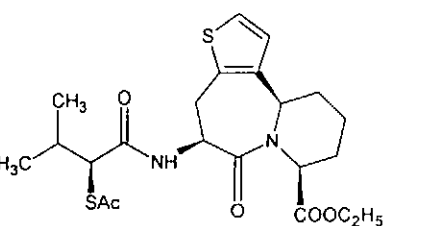
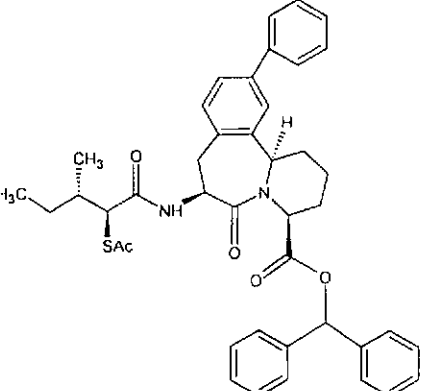
Materia reivindicada	Anterioridad D1	Anterioridad D2
 R_1 puede ser un átomo de H o un grupo acetilo R_2 puede ser un átomo de H o difenilmetilo X es $-(CH_2)_n$ en la que n es 1. B_1 y B_2 son $-H$ Dentro de los ejemplos más representativos de la invención se encuentran: Éster difenilmetílico de ácido [4S-[4α,7α(S),12bβ]]-7-[[2(R)-acetiltio-3-metil-1-oxobutil]amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxo-pirido[2,1a][2]benzazepina-4-carboxílico Éster difenilmetílico de ácido [4S-[4α,7α(S),12bβ]]-7-[[2(S)-acetiltio-3-metil-1-oxobutil]amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxo-pirido[2,1a][2]benzazepina-4-carboxílico	Ejemplo 3  Ácido [4S-[4α,7α(R*),12bβ]]-7-[[1-oxo-2(R)-tio-3-fenilpropil]amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxopirido[2,1-a][2]benzazepina-4-carboxílico Ejemplo 63 Difenil metil éster del ácido [4S-[4α,7α(R*),12bβ]]-7-[[1-oxo-2(S)-acetiltio-3-fenilpropil]amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-hexahidro-6-oxo-1H-[1,4]-N⁴-trifluoroacetil-azazino[3,4-a][2]benzazepina-4-carboxílico	Ejemplo 148  Ácido [4S-[4α,7α(R*),12bβ]]-7-[[2(S,3S)-3-metil-1-oxo-2-tiopentil]amino]-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidropirido[2,1-a][2]benzazepina-4-carboxílico Ejemplo B-4. Con grupo acetil-tio  Ejemplo E-8. Éster difenil-metilico 

Tabla 1. Comparación de elementos técnicos.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 66605

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/03-088391

Con respecto al antecedente D1, la diferencia consiste en que el grupo que sustituye la posición 7 del anillo de pirido[2,1-a][2]benzazepin-6-ona presenta un grupo arilo en su extremo izquierdo, mientras que los compuestos reivindicados no incluyen la sustitución arílica y la reemplazan por un grupo isobutilo sustituido a su vez por un grupo tio.

Respecto al ejemplo 148 que presenta el antecedente D2, es evidente que la única diferencia entre ellos radica en la incorporación de un átomo adicional en la cadena alquílica de tio benzamida que sustituye la posición 7 del anillo de pirido[2,1-a][2]benzazepin-6-ona

3.4. Sobre el problema técnico objetivo

La solicitud presenta compuestos con actividad dual sobre la enzima convertidora de angiotensina y la enzima endopeptidasa neutra y se presentan como alternativa terapéutica para el tratamiento de patologías asociadas a la disfuncionalidad de las enzimas angiotensina y endopeptidasa, tal es el caso de la hipertensión arterial causada por disfuncionalidad en el metabolismo del sodio.

3.5. Sobre el efecto técnico atribuido

La incorporación de un grupo fenilo o de un grupo alquilo dentro de la cadena que sustituye la posición 7 del anillo de de pirido[2,1a][2]benzazepin-6-ona no parece conferir un efecto técnico inesperado, dado que las publicaciones claramente indican la actividad farmacológica de los compuestos y coinciden en el hecho de que se trata de sustancias con actividad inhibidora de la enzima convertidora de angiotensina y de péptidos vasoactivos (ver abstract del documento D1) y como quedó demostrado, este hecho no es la causa de una diferencia en la inhibición de la endopeptidasa neutra NEP, toda vez que con o sin su presencia se presenta una inhibición no competitiva o mixta (ver folios 200 y 201).

Como se indicó en el Oficio 5152 de 2009, los resultados de la inhibición *in vitro* no señalan el número de muestras tomadas y el diseño experimental que soporta la obtención de dichos resultados; adicionalmente, obvian la identificación del reactivo biológico y del estudio estadístico utilizado, razón por la cual, los datos de inhibición no tienen asidero en un estudio experimental estadísticamente representativo que de cuenta de los resultados inesperados, cuando desde el folio 32 del pliego descriptivo el solicitante ya ha venido indicando que los compuestos reclamados se encuentran revelados por el estado del arte y corresponden a una selección o divulgación específica de compuestos genéricos contemplados en el documento D1.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 60005
Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/03-088391

3.6. Análisis de Obviedad

Los principios básicos de la farmacia química contemplan la posibilidad de que existan series bioisósteras en virtud de la permanencia de un núcleo básico o anular. Estos principios señalan que mediante la incorporación de grupos adicionales sobre una molécula es posible modificar parámetros como solubilidad. No obstante, los compuestos modificados conservan tanto la actividad como el comportamiento farmacodinámico², es así como se ha llegado a identificar la equivalencia biológica de compuestos que presentan grupos o átomos con forma o tamaño similar, aún cuando no sean isoelectrónicos, por ejemplo, cuando las estructuras abiertas imitan otras estructuras anulares o cíclicas o en los casos en los que la actividad depende exclusivamente de la distribución de cargas y efectos polares, por lo que es posible intercambiar grupos cíclicos por otros acíclicos, como es el caso particular del ejemplo B-4 del antecedente D2, el cual elimina el anillo de fenilo por un anillo de tienilo pero conserva la actividad dado que la estructura resultante es isoelectrónica con respecto al anillo de pirido[2,1a][2]benzazepin-6-ona, pero además esta estructura del ejemplo B-4 incluye la sustitución de tipo acetilo sobre el grupo carboxilo de la posición 4.

Estos principios son aplicables al caso particular, ya que la incorporación de un grupo fenilo en el extremo izquierdo de la molécula lo que genera es la disminución en la IC_{50} ³, es decir, cuando se administra el compuesto MDL 100173 se reduce la cantidad de dosis requerida para inhibir a la mitad el máximo de las moléculas causantes de la respuesta biológica. Así, se reduce la dosis necesaria para inhibir la enzima ECAh porque el IC_{50} del compuesto MDL100173 (revelado en D1) es 0,039, mientras que el IC_{50} de MDL108048 (uno de los compuestos reivindicados) es 0.052, de acuerdo con la Tabla 1 de la respuesta allegada por el solicitante (ver folio 200). Estos resultados resultan razonables, dada la mayor lipofilicidad de las estructuras que presentan grupos arilo sobre aquellas que presentan estructuras alquílicas y son clara evidencia de la superioridad biológica de los compuestos que anteceden el grupo de sustancias reivindicadas (documentos D1 y D2).

Los datos permiten concluir que los compuestos de los antecedentes D1, en especial, MDL 100173 y D2 (Ejemplo 148) son superiores al compuesto de referencia reclamado MDL108048, toda vez que requieren menor dosificación para inhibir el 50% de las moléculas de la enzima convertidora de angiotensina. Igual

² Moreira Lima Lidia, Barreiro Eliezer. Bioisosterism: A useful strategy for molecular modification and drug design. Current Medicinal Chemistry. 2005, 12 23-49. Páginas 215 a 218.

Avendaño C.: Introducción a la Química Farmacéutica. Ed. Interamericana-McGraw-Hill. 2001, 2ª edición.

³ FUNCTIONAL ANTAGONIST ASSAY IC_{50} . <http://dic.academic.ru/dic.nsf/enwiki/762004>, <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/00/slides/3621s1d/sld036.htm>. Ver folio 261 del expediente.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 66603

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/03-088391

situación ocurre con la inhibición del péptido vasoactivo que en el caso de los compuestos con estructural lineal o alquílica requieren de 5nM, mientras que en el caso del MDL100173 y BS39-002a apenas requieren dosis de 1nM y 0.59nM respectivamente.

Adicionalmente, la información suministrada en el folio 54 del capítulo descriptivo señala que los compuestos de fórmula (I) presentan actividad hipotensora intensiva de larga duración y adicionalmente, en pacientes con insuficiencia cardíaca los compuestos incrementan el gasto cardíaco, reducen la presión diastólica terminal ventricular izquierda e incrementan el flujo coronario.

Sin embargo, de acuerdo con la farmacodinamia de las moléculas que presentan grupos amido y posibilidad para formar derivados biorreversibles, como es el caso del grupo anular reivindicado debido a la presencia del grupo en la posición 7, es factible que el compuesto se someta a la acción de amidasas capaces de cortar el enlace de interés para el solicitante, y dado que una de las formas preferidas para la administración de los compuestos constituye el sistema de entrega oral, cabría preguntarse ¿cómo se obtienen los datos de respuesta biológica si la acción de las enzimas modifica de por sí la farmacodinamia de los compuestos?, los cuales son objeto de metabolización por parte de las enzimas proteolíticas o peptidasas presentes en el epitelio intestinal.

Esta situación no le permite a las moléculas permanecer incólumes dentro del sistema digestivo y, por otro lado, no hay sustento que permita establecer la diferencia en el mecanismo de acción, porque con la información suministrada en el soporte descriptivo no es posible concluir este hecho y menos relacionar la información relacionada en las tablas 2 y 3 obtenida mediante pruebas *in vitro*, con aquellas que presenta el solicitante en el folio 54 realizadas *in vivo* y sobre un grupo de pacientes con insuficiencia cardíaca, de las que además no se tiene noticia sobre la clase de ensayo experimental, la forma de administración de los compuestos y el diseño experimental que permitió concluir la diferencia en el mecanismo de acción de moléculas que sólo difieren de las reveladas por el estado del arte en el número de carbonos en la cadena lateral.

En consecuencia, es evidente la falta de sustento y divulgación técnica suficiente que permita concluir, con base en resultados experimentales, la superioridad biológica de compuestos tan cercanos a los del estado del arte, los que además se relacionan estructural, química y funcionalmente con el conjunto de enseñanzas divulgadas por los antecedentes D1 y D2, razón por la cual, se reitera la falta nivel inventivo de la materia reclamada.

3.7. Conclusiones

El capítulo descriptivo (ver folio 32) señala que la materia reivindicada

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 66605

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/03-088391

corresponde a ciertos "compuestos específicos cubiertos por la memoria descriptiva genérica de la patente de EE.UU. US5430155", es decir, corresponde a una selección de estructuras reveladas por el antecedente identificado como D1.

Sobre este aspecto particular de la invención, es preciso indicar que si bien existen diferencias con respecto al estado del arte, las cuales no permiten concluir en estricto sentido que la materia corresponde a una selección, si existe evidencia clara y contundente dentro de los documentos D1 y D2 que le permite concluir a un conocedor de nivel medio de las ciencias farmacéuticas sobre la falta de altura inventiva de los compuestos específicos reivindicados, toda vez que sus características químicas, funcionales y estructurales se derivan de las enseñanzas reveladas por las publicaciones en comento.

Dadas las diferencias estructurales mínimas entre los compuestos reivindicados y los revelados por el estado del arte, es posible afirmar que existe derivación evidente del estado de la técnica y por consiguiente no puede considerarse que el diseño y desarrollo de los compuestos reclamados comportó actividad inventiva tal que amerite la protección por patente de invención.

Así las cosas, una persona normalmente versada en la materia sabría que la característica esencial del núcleo corresponde al anillo más complejo de pirido[2,1a][2]benzazepin-6-ona homologado en estructuras como la azazino[3,4-a][2]benzazepina, que se revela en el documento D1, el que se encuentra sustituido por un grupo éster para formar el éster difenil-metilico del ácido carboxílico. Así, se hace necesario combinar las enseñanzas del documento D1 con las enseñanzas reveladas en la publicación D2, en especial porque el ejemplo 148 del antecedente D2 no revela la formación de ésteres en la posición 4 del anillo anular.

Teniendo en cuenta lo anterior, el objeto de la solicitud no cumple con lo dispuesto en el artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

4. Sobre la respuesta del solicitante

El solicitante en su respuesta argumenta que: "Los ensayos experimentales aportados al expediente a lo largo del presente trámite, específicamente en las respuesta al examen de fondo, deben ser aceptados por su Despacho".

Al respecto es preciso señalar, que mediante oficio No. 5152 de 2009 se evaluaron objetivamente los resultados de los ensayos experimentales aportados por el solicitante. Para corroborar este hecho se remite al solicitante al contenido de dicho oficio, particularmente a los folios 226 a 231, en donde se estudia el

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 66605

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/03-088391

efecto técnico atribuido a los compuestos reivindicados, mediante un análisis de las consideraciones que plantea el señor solicitante.

Continúa señalando el solicitante, que: "Esta práctica de rechazar los datos experimentales comparativos para sustentar el nivel inventivo de una invención no es una práctica general de su Despacho. De hecho, he presentado distintos asuntos donde datos experimentales así como datos comparativos han sido aceptados por su Despacho con el fin de sustentar el nivel inventivo de tal manera que no es claro en que se basa el señor examinador para no aceptar los mismos".

Nuevamente, se remite al solicitante al contenido del Oficio No. 5152 de 2009 (ver folios 226 a 231), donde se admitió los datos aportados y se realizó un análisis detallado de la información aportada, aún cuando las conclusiones señaladas por el solicitante son contrarias a los fundamentos técnicos de las pruebas de inhibición competitiva e IC₅₀ y no se relacionan con las pruebas in vivo descritas en la divulgación aportada.

Por su parte, es preciso señalar que la Superintendencia no ha dudado de la procedencia de los datos aportados, por el contrario, lo que ha cuestionado es la interpretación dada a los mismos y la falta de información sobre el diseño experimental que le permite llegar a estas conclusiones.

Cabe anotar, que en el ámbito científico, parte del soporte técnico que fundamenta los resultados tienen que ver con el diseño experimental utilizado para llegar a ciertas conclusiones, y dado que el solicitante realiza un análisis de los resultados sin que exista fundamento técnico para ello, lo que se analizó es precisamente en que punto de su diseño experimental se encuentran los errores de análisis, todo con el fin de controvertirlos técnicamente.

Como se le indicó en el Oficio No. 5152 de 2009, las conclusiones sobre el efecto técnico no responden a una técnica experimental para la interpretación de los datos, ya que el compuesto que presenta la concentración más alta en los ensayos de IC₅₀ no es el más efectivo, por el contrario, la efectividad en esta prueba es inversamente proporcional a la concentración requerida, por lo que será más efectivo aquel compuesto que con menor concentración presenta el mismo efecto técnico. Y es en razón a lo anterior, que esta Superintendencia se permitió señalar que faltaba el asidero y fundamentación técnica.

Por otra parte, los datos aportados corresponden a ensayos *in vitro* (ver tablas 1, 2 y 3 de los folios 200 y 201) que no se relacionan con los ensayos *in vivo* descritos por el solicitante en el folio 54 de la memoria descriptiva de la solicitud.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 60505

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/03-088391

Con los ensayos *in vivo* el solicitante pretende medir el incremento del gasto cardíaco, la reducción en la presión diastólica terminal ventricular izquierda y el incremento en el flujo coronario causado por la administración de las sustancias MDL 100240 y MDL 107688, con el fin de analizar la actividad intrínseca de las sustancias y concluye que sólo se requiere la mitad de la dosis del compuesto MDL 707 688 con respecto a la dosis requerida para MDL 100240 (compuesto reivindicado) para lograr el mismo efecto técnico, por lo que aporta la figura 1 del folio 211.

Por su parte, los datos aportados por el solicitante corresponden a ensayos *in vivo*, a partir de los cuales presenta datos de tasa máxima de la reacción química (V_m) y afinidad del sustrato por la enzima (K_m), los que permiten cuantificar la inhibición de las enzimas ECA y NEP. Estos datos aparecen sin la información correspondiente a la fundamentación técnica de los datos aportados, la referencia al diseño experimental, la identificación del número de muestras valoradas y el estadístico de prueba que permitió obtener la información sobre las diferencias en el mecanismo de acción y en particular, sobre la superioridad biológica de los compuestos, basada precisamente en los resultados de las pruebas de IC_{50} y en la inhibición no competitiva de la enzima y del péptido vasoactivo.

Por las razones expuestas, no existe relación entre los ensayos *in vivo* divulgados en la memoria descriptiva y aquellos aportados por el solicitante, sin embargo se procedió a valorar técnicamente la información aportada por el solicitante, para tal efecto se señaló que la fundamentación básica sobre la inhibición competitiva y no competitiva indicaba que si la inhibición podía vencerse o superarse mediante incrementos en la concentración del agonista (en este caso de la enzima o sustrato), al final lo que se lograba era un efecto máximo superable, caso en el cual, el solicitante estaba frente a un caso particular de antagonismo competitivo. Mientras que para el caso de un antagonista no competitivo lo que se encontraba era una interacción irreversible del antagonista con el sitio activo, hecho este que evitaba la unión del agonista al receptor, por lo que cualquier concentración que se administrara el compuesto siempre se produce un efecto máximo sobre el receptor, sin que la presencia del sustrato normal incidiera de manera negativa en su efecto⁴.

De esta manera, al considerar los resultados que obtiene el solicitante con el compuesto de su interés MDL108048 (antagonista no competitivo de NEP) junto a la inhibición que presentan los compuestos del estado del arte MDL 100173 y BS39-002a revelados por los antecedentes US5430145 y EP0671172 respectivamente, los que presentan actividad como inhibidores no competitivos

⁴ Goodman & Gilman. Traducción de José Rafael Blengio Pinto. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Novena edición. Volumen I. Tema: Cuantificación de las interacciones fármaco receptor y la respuesta producida. Editorial McGraw Hill. 1996. Páginas 40 a 44.

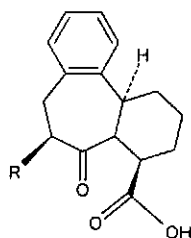
REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

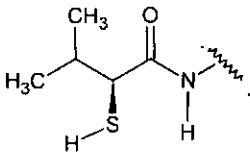
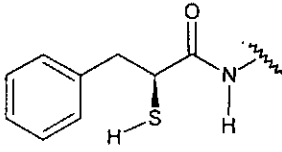
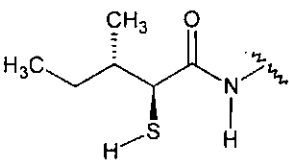
RESOLUCIÓN N° 66605
 Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/03-088391

(ver tabla 3), no es claro: i) cuál es el mecanismo de acción diferente, ya que los tres compuestos son inhibidores no competitivos, y si la tasa máxima de reacción química con el blanco (V_m) y la afinidad del sustrato por la enzima (K_m) varía en función del aumento en la concentración del compuesto que inhibe o la sustancia evaluada, con los datos de la Tabla 1 lo que se comprueba y corrobora es la mayor eficacia de los compuestos del estado del arte MDL100173 y de BS39-002a, ya que con menor concentración se alcanza el nivel esperado de IC_{50} sobre la enzima ECA y NEP. Así las cosas, existe evidencia de una mayor efectividad de los compuestos revelados por el antecedente con respecto al compuesto reivindicado, por lo que surge el segundo interrogante: ii) ¿cuál es el nuevo fundamento científico para afirmar que a mayor IC_{50} , mayor efectividad farmacológica de las moléculas administradas?

Del contenido de la tabla del folio 168 de la solicitud se verifica lo señalado por esta Superintendencia, por lo que a continuación se transcribe:



Compuesto número	R	Inhibición de hACE IC_{50} (nM)	Inhibición de NEP IC_{50} (nM)
MDL 108048 (reivindicado)		0.052	5.0
MDL 100173 (D1)		0.039	1.0
BS39-002a (D2)		0.029	0.59

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 666051

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/03-088391

En consecuencia, son evidentes las imprecisiones en las que ha incurrido el solicitante, razón por la cual esta Superintendencia no encuentra el fundamento científico a las conclusiones del solicitante, desvirtuando los fundamentos técnicos sobre los cuales se soportan las pruebas de inhibición no competitiva e IC₅₀.

Argumenta el solicitante, que: "Ni en la Decisión 486 (...) se hace mención a la presentación de diseños experimentales o tratamiento estadístico de los ensayos experimentales y todos los demás aspectos expresados por el señor examinador.

"Sobre este punto, pongo de presente a su Despacho que los datos y resultados presentados durante el presente trámite han sido aportados por el solicitante, en este caso, SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GmbH y como tal el señor examinador debe partir de la buena fe del solicitante en cuanto a la validez, asidero estadístico, etc., de los mismos".

Al respecto, es preciso reiterar que esta Superintendencia no ha dudado de la precedencia de los datos y resultados allegados, simplemente han indicado errores de interpretación sobre los mismos.

Al respecto es preciso señalar, que en el análisis de altura inventiva efectuado, y basado en la aproximación problema solución, se observó el sustento técnico de las conclusiones y de los datos aportados con el fin de determinar si la diferencia estructural señalada por el solicitante es la causa del salto cualitativo en la regla técnica en términos de actividad farmacológica.

Con respecto a los argumentos de nivel inventivo el solicitante señala lo siguiente: "Pongo de presente al señor examinador en el presente caso que el valor de concentración inhibitoria no es decisivo. Dicho valor se indicó en la respuesta anterior con el fin de demostrar que los compuestos de la presente invención son buenos inhibidores de ECA y NEP".

Al respecto, cabe anotar que el solicitante señala que estos valores no son decisivos, pero continúa afirmando que los compuestos de la invención son buenos inhibidores sin desvirtuar las objeciones a la solicitud acerca de la derivación evidente de este efecto técnico a partir de las enseñanzas del estado de la técnica.

Con relación a los datos de inhibición no competitiva el solicitante argumenta que: "...los compuestos MDL100173 y BS39-002a presentan inhibición no competitiva o mezclada; sin embargo, el compuesto MDL108048 (compuesto de la presente solicitud) presenta una inhibición cualitativamente diferente e inesperada. Es así como el compuesto MDL108048 es un inhibidor débil de NEP si se compara con los compuestos MDL100173 o BS39-002a".

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 66605

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/03-088391

"(...) Debido a que la endopeptidasa neutral presenta una elevada prevalencia en el hígado se puede deducir que la disminuida tendencia in vivo de excretar albúmina por parte del compuesto MDL107688 se basa en la inhibición no competitiva de NEP lo cual resulta en la capacidad para prevenir la nefropatía en paciente diabéticos"

El compuesto MDL107688 reivindicado en la solicitud y que presenta un grupo -R tipo acetilo se clasifica como inhibidor competitivo⁵ de NEP (ver folios 198 y 202 párrafo 6), situación que evidencia una desventaja con respecto a los antecedentes, ya que esta clase de moléculas disminuyen su eficacia o actividad intrínseca por incremento en la concentración del compuesto agonista o sustrato endógeno, es decir, por incremento en la concentración del péptido vasoactivo. Sin embargo, ahora en la respuesta del 6 de agosto de 2009, el solicitante señala que es un inhibidor no competitivo, lo que contradice lo originalmente señalado.

Así, si el compuesto MDL107688 es un inhibidor competitivo técnicamente los compuestos del estado del arte serían superiores al compuesto de referencia, toda vez que su actividad antagonista es no competitiva (ver tabla 3 del folio 201), y esta situación es debida a que el grupo tio no se encuentra sustituido en ellos (ver la estructura de los compuestos MDL100173 revelado en D1 y BS39-002a revelado en D2), mientras que el antagonismo del compuesto MDL107688 depende de la concentración del péptido vasoactivo o sustrato endógeno y su grupo tio se encuentra protegido por un grupo acetilo.

Ahora bien, la diferencia en actividad no se deriva de la presencia o ausencia de un grupo arilo, sino de la sustitución sobre el grupo tio, tal y como a continuación se demuestra:

⁵ **Inhibición competitiva:**

En la inhibición competitiva, el sustrato y el inhibidor no se pueden unir a la misma enzima al mismo tiempo, como se muestra en la figura de la derecha. Esto generalmente ocurre cuando el inhibidor tiene afinidad por el sitio activo de una enzima en el que también se une el sustrato; el sustrato y el inhibidor compiten para el acceso al sitio activo de la enzima. Este tipo de inhibición se puede superar con concentraciones suficientemente altas del sustrato, es decir, dejando fuera de competición al inhibidor. Los inhibidores competitivos son a menudo similares en estructura al sustrato verdadero, de hecho, el **inhibidor competitivo**, es una sustancia similar en estructura al sustrato, con quien compite por el sitio activo de la enzima.

Inhibición no competitiva:

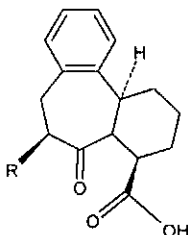
La inhibición no competitiva es una forma de inhibición mixta donde la unión del inhibidor con la enzima reduce su actividad pero no afecta la unión con el sustrato. Como resultado, el grado de inhibición depende solamente de la concentración de inhibidor.

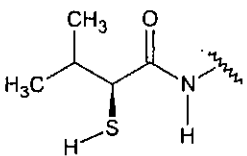
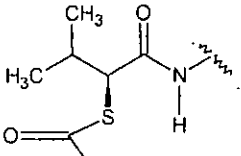
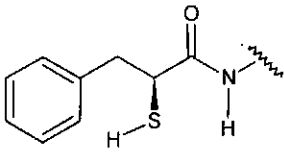
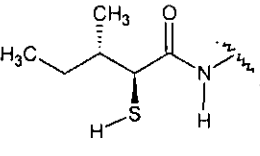
URL: http://es.wikipedia.org/wiki/Inhibidor_enzim%C3%A1tico

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 66605
 Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/03-088391



MDL 108048 reivindicado, R es:	MDL107688 reivindicado, R es:	MDL100173 de D1, R es:	BS39-002a de D2, R es:
 Inhibidor no competitivo	 Inhibidor competitivo de NEP	 Inhibidor no competitivo o mixto	 Inhibidor no competitivo o mixto

Claramente se evidencia que las diferencias entre ellos estriban en que el compuesto MDL 100173 de D1 presenta un grupo arilo y el grupo tio no se sustituye, mientras que con respecto a BS39-002a la diferencia estriba en que este compuesto tiene un grupo alquilo adicional al número de átomos que presenta la cadena del compuesto reivindicado, sin embargo, tanto el compuesto revelado en D1 como en D2 son inhibidores no competitivos, mientras que aquel que presenta un grupo acetilo como sustituyente de grupo tio es un agente del que no se tiene certeza acerca de la inhibición que ejerce sobre el receptor, al que originalmente se le había señalado como inhibidor no competitivo y ahora se le denomina inhibidor competitivo.

Así, la diferencia en el comportamiento no consiste en el grupo arilo como lo ha señalado el solicitante y tampoco hay evidencia de que sea inhibidor no competitivo. La diferencia en su comportamiento biológico radica en la sustitución del átomo de –H sobre le grupo sulfhidrilo, tan es así que el mismo compuesto MDL108048 reivindicado, que presenta el grupo sulfhidrilo libre también se identifica como inhibidor no competitivo según el contenido de las tablas 2 y 3 del folio 201, por lo que señalar que su inhibición es diferente e inesperada contradice lo señalado inicialmente en el folio 201 y no encuentra asidero técnico en los datos allegados.

Por otra parte, con respecto al compuesto MDL 108048 evaluado en el estudio que reposa en los folios 240 a 247 es claro que los datos de inhibición IC₅₀ de NEP y ECA 5.0 y 0.052, allí reportados, continúan siendo superiores a los reportados para los compuestos del estado del arte MDL100173 y BS39-002a en

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 666 J 51

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/03-088391

la tabla 1 del folio 200, por lo que es clara la superioridad biológica de los compuestos del estado del arte.

Por lo expuesto, se concluye que no obstante los comentarios formulados por el solicitante, la solicitud no cumple lo dispuesto en el artículo 18 de la Decisión 486.

RESUELVE

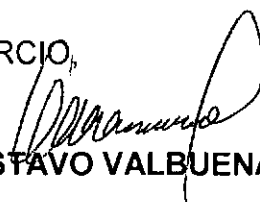
ARTICULO PRIMERO: Negar el privilegio de patente de invención a la creación denominada: "DERIVADOS DE MERCAPTOACETILAMIDA, PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACIÓN Y SU USO".

ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente al doctor Luis Patiño Leyva, en su calidad de apoderado sustituto de la sociedad SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH, o a quien haga sus veces, el contenido de la presente resolución, entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición ante el Superintendente de Industria y Comercio al momento de notificarse o dentro de los 5 días hábiles siguientes.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los **23 DIC. 2009**

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


GUSTAVO VALBUENA QUIÑONES

Doctor
LUIS PATIÑO LEYVA
Calle 94A No. 7A - 09.
Bogotá D.C.

202067