

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 43511

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/03 - 105928

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en el artículo 4, numeral 5 del decreto 2153 de 1992, y

CONSIDERANDO

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 2 de diciembre de 2003, bajo el número 03105928, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada: "DERIVADOS DE DIPÉPTIDO QUE CONTIENEN UN GRUPO 2-TIOACILO N-TERMINAL COMO INHIBIDORES DE VASOPEPTIDASA", que corresponde a la solicitud internacional PCT/EP02/05293 del 14 de mayo 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 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 dos oportunidades para que se pronunciara sobre las objeciones efectuadas a la solicitud.

CUARTO: Que el solicitante mediante escritos radicados el 4 de octubre de 2007 y el 10 de abril de 2008 atendió oportunamente a los requerimientos formulados presentando aclaraciones. Finalmente, allegó un nuevo capítulo reivindicatorio y solicitó la división de la solicitud original, modificaciones que fueron aceptadas, la divisional cursa bajo el expediente N° PCT/03-105928 A.

QUINTO: 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."

SEXTO: Que las reivindicaciones 1 a 9, contenidas en los folios 208 a 209 del expediente en estudio, no cumplen con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

1. Objeto de la invención

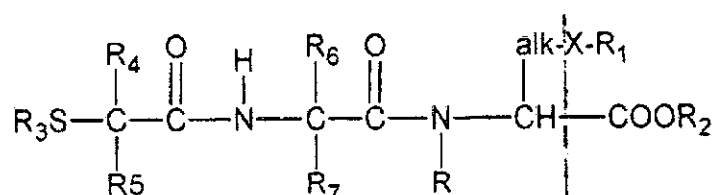
El objeto de la presente invención consiste en compuestos derivados de dipéptido que contienen un grupo 2-Tioacilo N-Terminal.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 43511
Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/03 - 105928

Particularmente, las reivindicaciones 1 a 8 se refieren al compuesto de la fórmula general (I):



Y la reivindicación 9 a una composición farmacéutica.

El problema técnico planteado es la necesidad de compuestos inhibidores de vasopectidasa, que son útiles como inhibidores dobles, de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), de la endopeptidasa neutra (NEP) y de la endotelina (ECE).

Para solucionar este problema técnico la solicitud proporciona compuestos de la fórmula (I), procedimientos para su preparación y composiciones farmacéuticas.

La solicitud comprende el uso de compuestos en el tratamiento y/o prevención de desórdenes cardiovasculares, arteriosclerosis, dolor, depresión, enfermedades de tipo psicótico, desórdenes gastrointestinales, lesiones de tipo cerebral como embolias, obesidad y disfunción eréctil, entre otras.

2. Determinación del Estado de la Técnica

Las fechas para determinar el estado de la técnica son el 15 de mayo y el 11 de diciembre de 2001, que corresponden a las fechas de prioridad invocadas respecto de las solicitudes EU 60/291.088 y 60/339.575. Las fechas de prioridad fueron tenidas en cuenta para el estudio de patentabilidad, según obra a folio 225 del expediente en estudio.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos, anteriores a la fecha de prioridad y relacionados con la materia de solicitud en estudio:

No.	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US 5591891	N-[Mercaptoacyl (aminoacid or peptide)] compounds and S-Lipophilic aliphatic carbonyl derivates thereof as antihypertensives.	7 de enero de 1997
D2	US 5506244	Cyclic aminoacid derivates.	9 de abril de 1996

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 4 3 5 1 1

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/03 - 105928

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.”

A su vez, sobre este requisito el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina recientemente ha dicho:

“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 (...). En este punto conviene advertir que uno es el examen que realiza el técnico medio respecto de la novedad y otro el que se efectúa con respecto al nivel inventivo; si bien en uno y otro se utiliza como parámetro de referencia el ‘estado de la técnica’, en el primero, se coteja la invención con las ‘anterioridades’ existentes dentro de aquella, cada uno (sic) por separado, mientras que en el segundo (nivel inventivo) se exige que el técnico medio que realiza el examen debe partir del conocimiento general que él tiene sobre el estado de la técnica y realizar el cotejo comparativo con su apreciación de conjunto, determinado si con tales conocimientos técnicos existentes ha podido o no producirse tal invención.”¹

Particularmente, el documento del estado de la técnica más cercano a la solicitud en estudio es D1 (folio 135, página 1, folio 145, columna 18, líneas 40 a 65) que enseña compuestos de N-[Mercaptoacil(aminoácido o péptido)] y derivados S-alifáticos carbolinílicos utilizados como antihipertensivos, su proceso de preparación, su uso en medicamentos y, en particular, su uso como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) y de la enzima endopeptidasa neutra (NEP).

La diferencia principal con D1, es que en la solicitud los compuestos derivados de dipéptido que contienen un grupo 2-Tioacilo N-Terminal no tienen en el radical equivalente a R6 como sustituyente un grupo alquilo de 1 a 7 átomos de carbono.

Esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja a los compuestos reivindicados en comparación con los compuestos del estado de la técnica más cercano (folio 152, tabla III), porque dichos compuestos no parecen tener

¹ Proceso 192 IP 2005.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 43511
Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/03 - 105928

un efecto inhibidor superior sobre la enzima convertidora de angiotensina (ACE) y de la enzima endopeptidasa neutra (NEP) (folios 21 a 35).

Así las cosas, teniendo en cuenta que el problema técnico planteado por la solicitud es la necesidad de compuestos derivados de dipéptido que contengan un grupo 2-Tioacilo N-Terminal como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) y de la enzima endopeptidasa neutra (NEP), útiles en el tratamiento y/o prevención de desordenes cardiovasculares, arteriosclerosis, dolor, depresión, enfermedades de tipo psicótico, desórdenes gastrointestinales, lesiones de tipo cerebral como embolias, obesidad y disfunción eréctil, entre otras; dicho problema ya había sido previamente solucionado mediante compuestos muy similares de derivados de dipéptidos divulgados tanto en D1 como en D2.

De esta manera, los nuevos compuestos reivindicados son una alternativa a los ya conocidos, porque no presentan un efecto inhibidor superior de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) y de la enzima endopeptidasa neutra (NEP).

Es así como el experto medio en la materia, en vista del estado de la técnica en su totalidad, es decir en vista de D1 y D2 (folio 162 a 176, que enseña compuestos derivados de cicloaminoácidos con actividad farmacológica caracterizada por ser inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) como de la enzima endopeptidasa neutra (NEP)), hubiera sugerido sin mucho esfuerzo de su parte, modificar los grupos de D1 (sustituir el hidrógeno que se encuentra sobre el carbono que sostiene al radical R3) por el radical R6 de la solicitud (alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, lo cual es una práctica común en el campo técnico), para lograr los compuestos derivados de dipéptido que contienen un grupo 2-Tioacilo N-Terminal reivindicados, que no otorgan un efecto inhibidor superior a la enzima convertidora de angiotensina (ACE) y a la enzima endopeptidasa neutra (NEP).

Por ello, los compuestos reivindicados son obvios para el experto medio en la materia y las composiciones farmacéuticas (reivindicación 9), no tienen nivel inventivo porque el componente que lo caracteriza no es inventivo.

En consecuencia, al tenor de lo dispuesto en el artículo 18 de la Decisión 486, dichas composiciones carecen de nivel inventivo.

4. Respuesta a los argumentos del solicitante

Afirma el interesado, que "teniendo en cuenta lo estipulado en el artículo 18 de la Decisión 486, es deseo del solicitante señalar que a la luz de las modificaciones realizadas en las reivindicaciones, una persona medianamente versada no encontraría sugerencia o alguna motivación a partir de las enseñanzas de estas dos referencias para llegar a compuestos en los cuales los sustituyentes R₆ y R₇ son

REPÚBLICA DE COLOMBIA
 SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 43511
 Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/03 - 105928

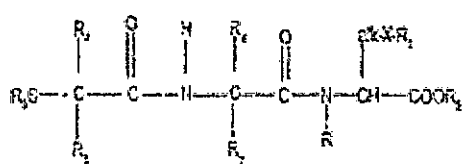
alquilo de 1 a 7 átomos de carbono o que X es un átomo de oxígeno (O) o un grupo S(O)_n están presentes.” (folio 210, líneas 24 a 29)

También que “los carbonos quirales señalados en D2 (CR₄R₅ y -CH(CH₂)_m-R₁) pueden **ser terciarios o secundarios**. En consecuencia, D1 no sugiere compuestos que contengan residuos de aminoácido cuyas dos sustituciones sean en las dos posiciones alfa y que sean cuaternarios, es decir, que se encuentren unidos a cuatro átomos de carbono.” (folio 211, líneas 6 a 10)

Que los compuestos ahora protegidos “son compuestos distinguidos en las posiciones alfa, pero en donde el carbono que soporta a R₄ y R₅ puede ser primario o secundario, lo cual en combinación con el grupo **2-tioacilo N-terminal** hace que los novedosos compuestos presenten también actividad equiparable a lo mostrado en la técnica anterior.” (folio 211, líneas 12 a 16)

Y, que “resulta sorprendente que compuestos como los mencionados en la presente invención que poseen un grupo alquilo en el radical R₆ y R₇ que convierte al carbono que los soporta en un carbono cuaternario, presente actividad como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (AGE) y de la enzima endopeptidasa neutra (NPE) cuando dicho cambio se realiza además de la presencia del grupo **2-tioacilo N Terminal**.” También, que los compuestos reivindicados que “son aquellos que tienen el grupo cicloalquilideno para las posiciones R₆ y R₇ también resultan inventivos, ya que al ser carbonos terciarios en combinación con el grupo 2-tiacilo N-terminal logran también actividad biológica sin que disminuya o se pierda dicha actividad sobre los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (AGE) y de la enzima endopeptidasa neutra (NEP)”. (folio 211, líneas 26 a 37, y folio 212, línea 1)

Con la finalidad de dar una respuesta clara a los argumentos del solicitante, se presenta a continuación, el siguiente cuadro comparativo:

SOLICITUD EN ESTUDIO	SUSTITUCIONES
	Según la reivindicación 1. Capítulo reivindicatorio folios 216-221: R3 es hidrógeno o acilo. R4 es hidrógeno, alquilo C-17 opcionalmente sustituido, oxacicloalquilo C3-7, oxacicloalquilo C3-7-alquiloC1-7, (arilo carbocíclico o heterocíclico) -alquiloC1-7. R5 es hidrógeno o R4 y R5 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman cicloalquilideno de 5-6 átomos de carbono. R6 y R7 representan alquilo de C1-7. R Representa hidrógeno. Alk es alquilenos de C1-7. X es -O- o S(O)_n y n es 0-2. R1 es alquilo C1-7, cicloalquilo de C1-7, arilo carbocíclico o heterocíclico, (arilo carbocíclico o heterocíclico)-alquilo C1-7. COOR2 es un carboxilo o carboxilo de un éster farmacéuticamente aceptable.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 4 3 5 1 1

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/03 - 105928

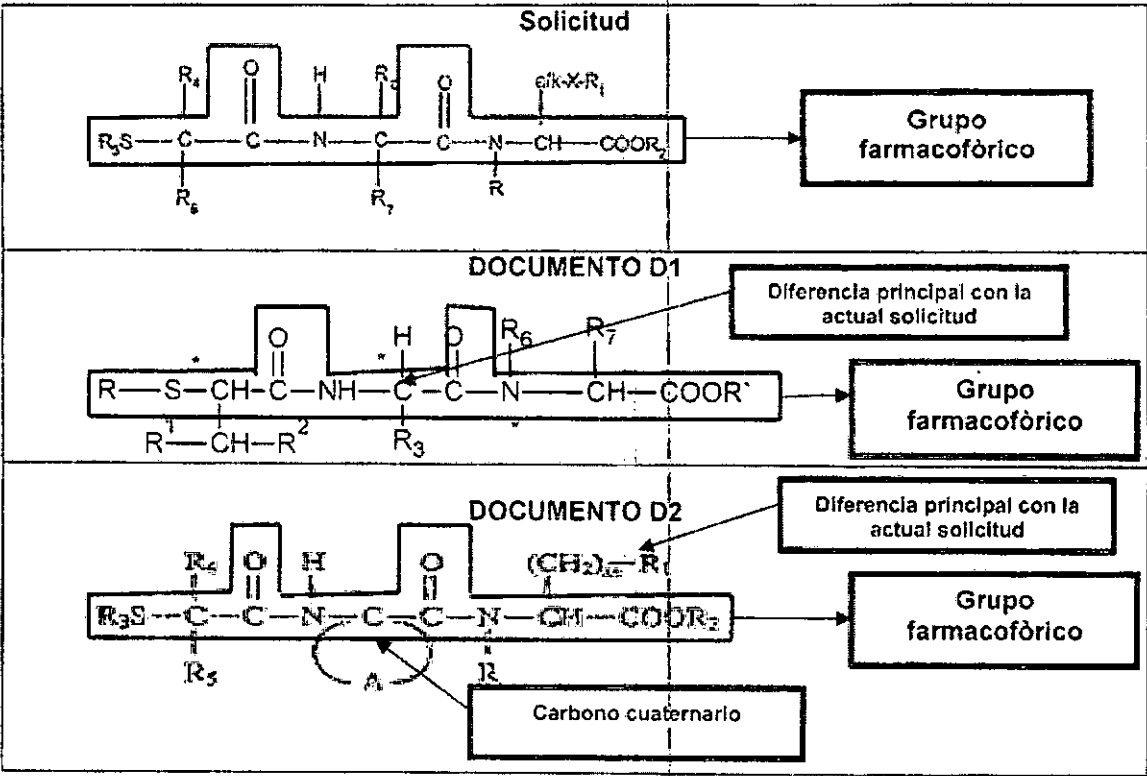
DOCUMENTO D1 $R-S-X$ $ \begin{array}{ccccccc} & & O & & O & R_6 & R_7 \\ & & & & & & \\ R-S-CH-C-NH-CH-C-N-CH-COOR \\ & & & & & & \\ R^1-CH-R^2 & & R_3 & & & & \end{array} $ Compuesto 1(a).	Según la reivindicación 1. Folio 160: $ \begin{array}{c} -Y-CH-CONH-CH-Z-COOR' \\ \quad \quad \\ R_1-CH-R_2 \quad R_3 \end{array} $ X es Y es un <u>enlace</u> o CH₂ $ \begin{array}{c} R_6 \quad R_7 \\ \quad \\ -CON-CH- \end{array} $ Z es Con estas sustituciones se forma el compuesto de fórmula que denominaremos (1a): En donde: R es hidrógeno, acilo. R1 es hidrógeno o alquilo. R2 es hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxi, alcoxi-alquilo bajo o aralquiloxi. R3 es hidrógeno, alquilo, arilo, alcoxi, ariloxi, o -CH(R4)(R5)- en donde R4 se define como R1 y R5 como R2. R6 es hidrógeno o alquilo R7 es cicloalquilo, aralquilo, ariloxi-alquilo bajo, o alcoxi-alquilo bajo. R' es hidrógeno, alquilo, aralquilo, acilo, aroilo.
DOCUMENTO D2 $ \begin{array}{ccccccc} R_4 & O & H & O & (CH_2)_m & R_1 \\ & & & & & \\ R_3-S-C-C-N-C-C-N-CH-COOR_5 \\ & & & & & \\ R_5 & & & & & R \end{array} $ A	Según la reivindicación 1. Folios 174 y 175: R3 es hidrógeno o acilo. R4 es hidrógeno, alquilo bajo, arilo carbocíclico o heterocíclico, arilo carbocíclico o heterocíclico-bajo alquilo, cicloalquilo, cicloalquilo-alquilo bajo, biarilo o biarilo-alquilobajo. R5 es hidrógeno o bajo alquilo, o R4 y R5 juntos representan cicloalquilideno o cicloalquilideno benzofusionado. A junto con el átomo de carbono al cual está unido forman un cicloalquilideno de 3-10 miembros o cicloalquilideno de 5-10 miembros o A también puede formar oxacicloalquilideno, tiacicloalquilideno o azacicloalquilideno. m es 0,1,2,3. R1 es hidrógeno, alquilo bajo, cicloalquilo, arilo carbocíclico o heterocíclico, o biarilo.

Ahora bien, si tenemos en cuenta la fórmula general de cada documento, encontramos:

República de Colombia
Superintendencia de Industria y Comercio

RESOLUCIÓN N° 43511
Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/03 - 105928



Por otro lado, los datos reportados en cada documento son:

SOLICITUD	D1	D2																								
Dosificación invitro: 10 ⁻⁶ – 10 ⁻⁹ Molar	En general la dosis del producto administrado oralmente están entre 0.1-100 mg/Kg, y preferiblemente entre 1-10 mg/Kg. Las dosis para administración I.V están entre 0.01-10 mg/Kg, preferiblemente entre 0.1-5 mg/Kg.	Dosificación invitro: 10 ⁻⁶ – 10 ⁻⁹ Molar																								
Dosificación invivo: dependiendo de la administración: 0.01-50 mg/Kg, 0.1-25 mg/Kg		Dosificación invivo: dependiendo de la administración: 0.01-50 mg/Kg, 0.1-25 mg/Kg																								
Inhibición invitro ACE: IC ₅₀ 0.1-50nM		Inhibición invitro ACE:																								
Ejemplo 6(a) 20nM	<table><tr><th><u>Ejemplos</u></th><th>IC₅₀ (nM) ACE</th></tr><tr><td>19</td><td>4 ± 1</td></tr><tr><td>20</td><td>2.5 ± 0.1</td></tr><tr><td>21</td><td>2 ± 1</td></tr><tr><td>22</td><td>30 ± 5</td></tr><tr><td>23</td><td>30 ± 5</td></tr><tr><td>24</td><td>8 ± 2</td></tr><tr><td colspan="2"> </td></tr><tr><td>25</td><td>2 ± 0.5</td></tr><tr><td>26</td><td>8 ± 2</td></tr><tr><td>27</td><td>0.3 ± 0.1</td></tr><tr><td>28</td><td>3.5 ± 0.5</td></tr></table>	<u>Ejemplos</u>	IC ₅₀ (nM) ACE	19	4 ± 1	20	2.5 ± 0.1	21	2 ± 1	22	30 ± 5	23	30 ± 5	24	8 ± 2			25	2 ± 0.5	26	8 ± 2	27	0.3 ± 0.1	28	3.5 ± 0.5	Ejemplo 2a: IC ₅₀ 7 nM Ejemplo 2i: IC ₅₀ 19 Nm
<u>Ejemplos</u>	IC ₅₀ (nM) ACE																									
19	4 ± 1																									
20	2.5 ± 0.1																									
21	2 ± 1																									
22	30 ± 5																									
23	30 ± 5																									
24	8 ± 2																									
25	2 ± 0.5																									
26	8 ± 2																									
27	0.3 ± 0.1																									
28	3.5 ± 0.5																									

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 4 3 5 1 1
Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/03 - 105928

La prueba invivo para la inhibición ACE: Ejemplo 6(a): Inhibe la respuesta presora inducida por angiotensina I durante 3 horas en una dosis de 10 mg/Kg I.V. Ejemplo 1(a): Inhibe la respuesta presora inducida por angiotensina I durante 6 horas en una dosis de 11.8 mg/Kg oralmente. Inhibición invitro de NEP: IC₅₀ 0.1-50 nM Ejemplo 6(a) 5nM Incremento de ANF en plasma: Ejemplo 1(a), 70% a una dosis de 11.8 mg/Kg oralmente.	<table><tr><th><u>Ejemplos</u></th><th>IC₅₀ (nM) NEP</th></tr><tr><td>19</td><td>5 ± 2</td></tr><tr><td>20</td><td>3.2 ± 0.3</td></tr><tr><td>21</td><td>5 ± 2</td></tr><tr><td>22</td><td>16 ± 2</td></tr><tr><td>23</td><td>3 ± 2</td></tr><tr><td>24</td><td>3 ± 1</td></tr><tr><td>25</td><td>5 ± 2</td></tr><tr><td>26</td><td>10 ± 1</td></tr><tr><td>27</td><td>1.4 ± 0.2</td></tr><tr><td>28</td><td>4.5 ± 0.5</td></tr></table> Los compuestos como inhiben el NEP por consiguiente regulan el péptido natriurético auricular en cual está implicado en la regulación de la presión arterial por inhibición de NEP hay un aumento de la diuresis y natriuresis.	<u>Ejemplos</u>	IC ₅₀ (nM) NEP	19	5 ± 2	20	3.2 ± 0.3	21	5 ± 2	22	16 ± 2	23	3 ± 2	24	3 ± 1	25	5 ± 2	26	10 ± 1	27	1.4 ± 0.2	28	4.5 ± 0.5	La prueba invivo para la inhibición ACE: Ejemplo 1(b): Inhibe la respuesta presora inducida por la angiotensina I durante 6 horas a una dosis de 10 mg/Kg por vía oral. Inhibición invitro de NEP: Ejemplo 2a: IC₅₀ 2 nM Ejemplo 2i: IC₅₀ 2.2 Nm Los compuestos como inhiben el NEP por consiguiente potencian los efectos cardiovasculares de los factores natriuréticos auriculares (ANF) lo que conduce a un aumento de la diuresis y natriuresis.
<u>Ejemplos</u>	IC ₅₀ (nM) NEP																							
19	5 ± 2																							
20	3.2 ± 0.3																							
21	5 ± 2																							
22	16 ± 2																							
23	3 ± 2																							
24	3 ± 1																							
25	5 ± 2																							
26	10 ± 1																							
27	1.4 ± 0.2																							
28	4.5 ± 0.5																							

Ahora bien, en relación con la afirmación del solicitante según la cual una persona medianamente versada en la materia no encontraría sugerencia alguna o motivación a partir de las enseñanzas de D1 y D2, para llevar a cabo los compuestos en los cuales los sustituyentes R6 y R7 son alquilo de 1 a 7 átomos de carbono o que X es un átomo de (O) o un grupo S(O)_n están presentes, se observa claramente, que el grupo farmacofórico es igual tanto en la solicitud como en los documentos que afectan su nivel inventivo, es decir, la actividad de los compuestos se encuentra centrada sobre dicho grupo.

Y de allí, que una persona medianamente versada en la materia observara que la naturaleza de los sustituyentes puede variar sobre dicho grupo farmacofórico con el fin de obtener más compuestos en donde la actividad no se vea afectada. Más específicamente, en D1 el carbono que está sustituido por R3 es terciario (equivalente al de la presente solicitud, el cual se encuentra sustituido por los radicales R6 y R7 para formar un carbono cuaternario), mientras que en D2 el carbono que está sustituido por A en donde A es un cicloalquilideno cuaternario.

De esta manera, para el experto medio en la materia resulta evidente que al tener dicho carbono como cuaternario, el hidrógeno de D1 puede ser modificado por otro grupo que contenga átomos de carbono, como por ejemplo alquilo (lo cual constituye

REPÚBLICA DE COLOMBIA
 SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 43511

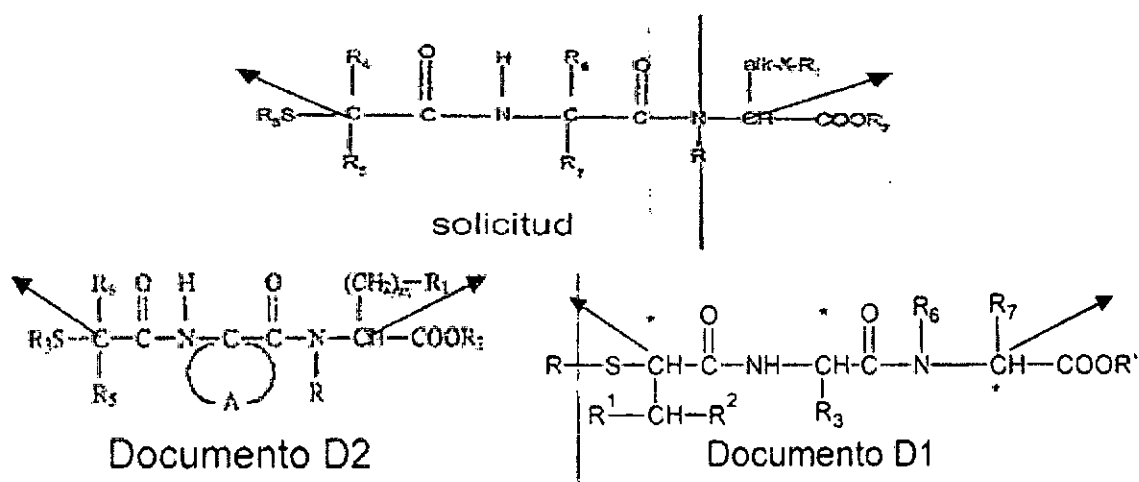
Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/03 - 105928

una práctica habitual en el campo técnico), para obtener el carbono cuaternario reivindicado sin perder la actividad farmacológica.

Por otro lado, en cuanto a que una persona medianamente versada en el arte no puede encontrar sugerencia alguna de que X es un átomo de O o S(O)_n, es preciso mencionar que D1 muestra claramente (folio 143, columnas 13 y 14, tabla I, línea 9) que X puede ser oxígeno o S (es decir, cuando en la actual solicitud S(O)_n, n es 0).

De otra parte, en relación con la afirmación del solicitante según la cual "los carbonos quirales señalados en D2 (CR₄R₅ y -CH(CH₂)_m-R₁) pueden ser terciarios o secundarios. En consecuencia, D1 no sugiere compuestos que contengan residuos de aminoácido cuyas dos sustituciones sean en las dos posiciones alfa y que sean cuaternarios, es decir, que se encuentren unidos a cuatro átomos de carbono" (folio 211, líneas 6 a 10). Y que según las modificaciones realizadas "el carbono que soporta a R₄ y R₅ puede ser primario o secundario, lo cual en combinación con el grupo 2-tioacilo N-terminal hace que los novedosos compuestos presente también actividad equiparable a lo mostrado en la técnica anterior." (folio 211, líneas 12 a 16), es preciso observar:

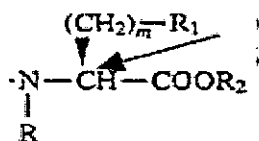


En D2, el carbono que soporta a los radicales denominados R₄ y R₅ (que equivalen a los mismos radicales en la actual solicitud), puede ser (con respecto a su unión a átomos de carbono) primario (en el caso de que R₄ y R₅ sean hidrógeno), secundario (en el caso de R₄ sea, por ejemplo, alquilo bajo y R₅ sea hidrógeno) o terciario (en el caso de que R₄ sea, por ejemplo, alquilo bajo y R₅ sea alquilo bajo o cuando juntos radicales forman un cicloalquilideno).

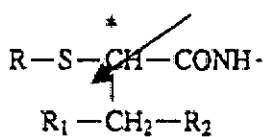
REPÚBLICA DE COLOMBIA
 SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 43511
 Por la cual se niega una patente de invención

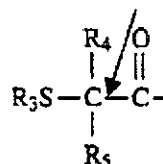
Rad. N° PCT/03 - 105928



Tratándose del carbono quiral CH señalado con la flecha, sólo puede ser (con respecto a su unión a átomos de carbono) secundario, jamás terciario como lo afirma el solicitante.



En D1 para el carbono CH señalado con la flecha, que equivale al carbono de la presente solicitud que soporta los radicales R4 y R5, solo puede ser (con respecto a su unión a átomos de carbono) secundario.



En la solicitud, el carbono que soporta a los radicales R4 y R5, puede ser (con respecto a su unión a átomos de carbono) primario (cuando R4 y R5 son hidrógeno), secundario (cuando R4 es por ejemplo alquilo C1-7 y R5 es hidrógeno) y terciario (cuando R4 y R5 forman cicloalquilideno).

Por lo tanto, la restricción de dejar en el compuesto de la solicitud a R4 y R5 sobre el carbono que lo soporta como primario o secundario, no es un hecho que le confiera nivel inventivo, porque D1 muestra que dicho carbono puede ser secundario y D2 que puede ser tanto primario como secundario (con respecto a su unión a átomos de carbono).

Adicionalmente, en cuanto a que D1 no sugiera compuestos que contengan residuos de aminoácido cuyas dos sustituciones sean en las dos posiciones alfa y que sean cuaternarios, es decir, que se encuentren unidos a cuatro átomos de carbono, cabe aclarar, que lo que se observa tanto en la solicitud como en las anterioridades, es que en los residuos de aminoácido las dos sustituciones en las posiciones alfa no se encuentran unidos a cuatro átomos de carbono.

De otra parte, para el análisis realizado por el solicitante en relación con el argumento dado en el requerimiento de fondo sobre la determinación invivo para la inhibición ACE, según el cual "la comparación que hace el examinador con el compuesto 1(a) de la presente invención cuyos radicales R6 y R7 son metilo, no resulta tan cierta pues hay una diferencia grande, toda vez que los grupos metilo son más voluminosos que cuando R6 y R7 son grupos $-\text{CH}_2-$ para formar un anillo. Esto, claramente hace la diferencia y no se puede realizar tan fácil una comparación de los dos resultados"

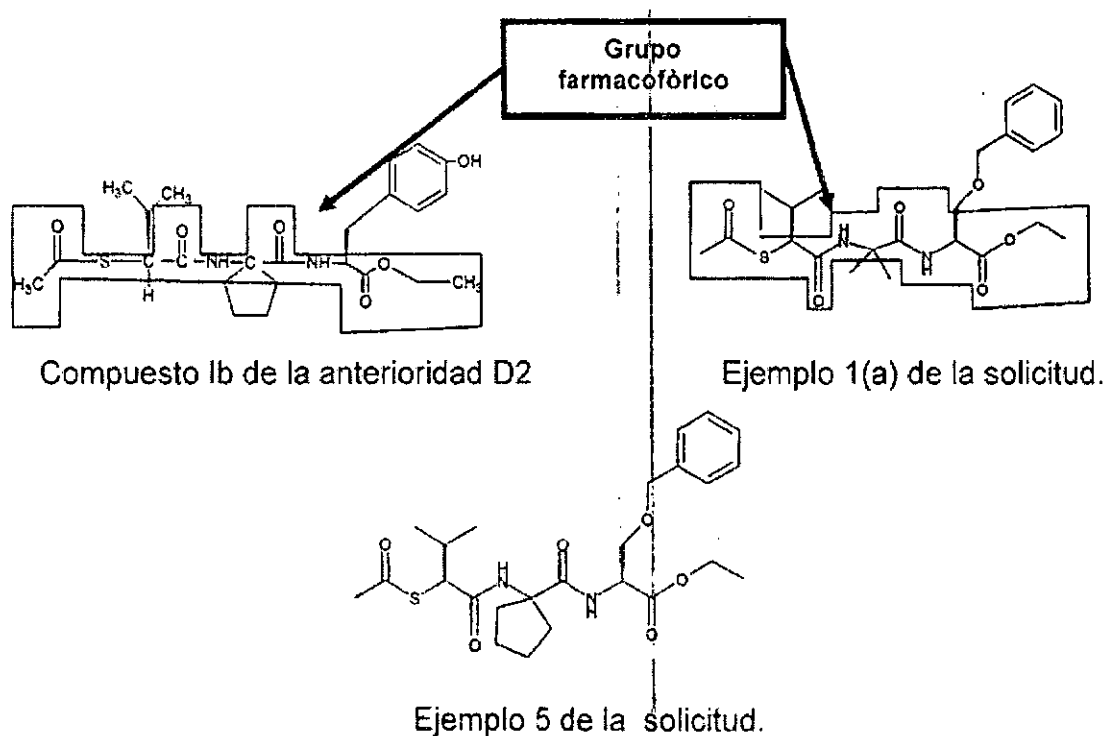
REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 43511

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/03 - 105928

(folio 212, líneas 32 a 37), vale decir, que la comparación del compuesto 1(a) fue realizada con el compuesto 1(b) (folio 166, columna 7, líneas 57-59; folio 170, columna 16, líneas 8-10), la cual se diagrama a continuación:



Como se observa y como se ha evidenciado a lo largo de este análisis, el grupo farmacofórico de ambos compuestos es el mismo, es decir que la actividad farmacológica se encuentra centrada en dicho grupo. En consideración a ello, este despacho no comparte el argumento esgrimido al respecto por el solicitante, ya que tanto en la reivindicación 1 como en los ejemplos encontrados en el aparte descriptivo (ver ejemplo 5 de la solicitud), los sustituyentes denominados R6 y R7 pueden ser dos grupos alquilo (en este caso metilos como en el ejemplo 1(a)) o juntos pueden formar un grupo cicloalquilideno (en el caso del ejemplo 5). Es decir, pueden presentarse cualquiera de las dos sustituciones, por lo tanto se concluye que la actividad farmacológica para éstas es similar y que la comparación realizada (en cuanto a que el compuesto llamado 1(a) inhibe la respuesta inducida por la angiotensina I durante 6 horas en una dosis de 11,8 mg/Kg cuando es administrado por vía oral, comparado con el compuesto 1(b), divulgado en D2, que inhibe la respuesta inducida por la angiotensina I durante 6 horas en una dosis de 10 mg/Kg por vía oral, no se observa una ventaja técnica o un resultado inesperado frente a lo ya conocido en el estado del arte) es válida, a falta de evidencia de lo contrario.

Por otro lado, para el solicitante "los compuestos novedosos de la solicitud en estudio

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 43511

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/03 - 105928

muestran niveles de ANF en plasma, es decir, de los factores natriuréticos auriculares mostrando un efecto combinado,... (en donde) el compuesto del ejemplo 1(a) **incrementa** los niveles de ANF en el plasma en un **70%** en una dosis de 11.8 miligramos por kilogramo oralmente. Esto no se sugiere ni se pone de manifiesto a partir de lo revelado en D1. De hecho, una persona versada en la materia no encontraría evidente el incremento de los niveles de ANF en plasma a partir de los compuestos revelados en D1." (folio 213, líneas 1 a 10) (paréntesis fuera de texto)

Sin embargo, D1 enseña que por inhibición de la endopeptidasa neutra se potencian en los compuestos los efectos cardiovasculares de los factores natriureticos auriculares (ANF), que conducen a un aumento de la diuresis y natriuresis, lo cual provoca que este efecto combinado sea benéfico en el tratamiento de desórdenes cardiovasculares como la hipertensión y falla cardiaca congestiva. Además, no existe en el expediente evidencia que demuestre que los compuestos reivindicados incrementen los niveles de ANF en plasma, con un resultado inesperado o sorprendente respecto a los compuestos divulgados en D1 y D2. (D1: folio 145, columna 18, líneas 52 a 67, folio 146, columna 19, líneas 1 a 9 y D2: folio 165, columna 6, líneas 60 a 67 y folio 166, líneas 28 a 64)

Ahora bien, citando el argumento del requerimiento de fondo que reza: "También encontramos en el aparte descriptivo que para la inhibición de NEP, el rango encontrado para los compuestos de la invención se encuentra entre 0.1 a 50nM, más específicamente para el compuesto 6(a) el IC50 es de aproximadamente 5nM en el ensayo de GAAP in vitro, en el documento D2 (Folio 166, columna 8 líneas 25-27) se habla de los compuestos 2a y 2i que presenta un IC50 de 2nM y 2,2 nM, además de estar dentro del rango de la presente solicitud y según el significado de IC50, los compuestos de la anterioridad requieren una menor concentración de fármaco (por ejemplo 2nM) con respecto a la actual solicitud (5nM) para lograr la mitad de la actividad de la muestra de control que no contenga fármaco. Es decir son mejores inhibidores de la NEP, los compuestos de la anterioridad por lo cual tampoco se observa una ventaja técnica sobre los compuestos de arte previo", el solicitante afirma "que analizando los compuestos 2a y 2i de la anterioridad, se puede asegurar que el primero tiene el grupo cíclico en la posición donde R6 y R7 están presentes en la solicitud en estudio y ahora a la luz de las modificaciones presentadas, estos compuestos ya no hacen parte de la solicitud original, por ende ya no resulta relevante la comparación de estos compuestos con los divulgados en la invención original en cuestión." (folio 213, líneas 22 a 27)

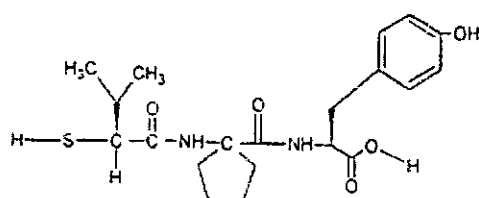
Para dar respuesta a este punto, es necesario comparar las estructuras de los compuestos 2a y 2i:

REPÚBLICA DE COLOMBIA
 SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

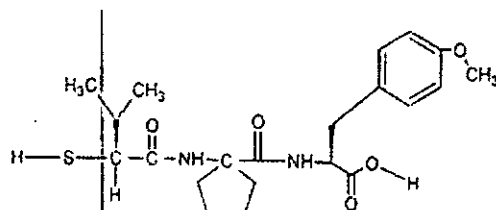
RESOLUCIÓN N° 43511

Por la cual se niega una patente de invención

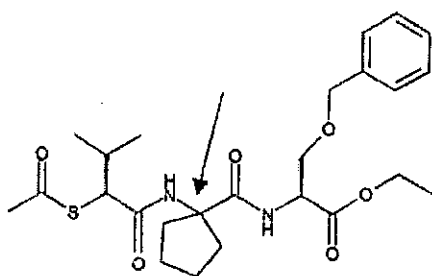
Rad. N° PCT/03 - 105928



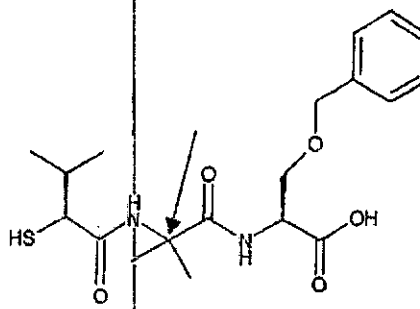
Compuesto 2a



Compuesto 2i



Compuesto (6b)



Compuesto 6a

Tal como ya había sido enunciado, se observa que el grupo farmacofórico tanto en la anterioridad como en los compuestos reivindicados es el mismo, de allí que la actividad farmacológica se encuentre centrada en éste.

Por su parte, las modificaciones realizadas no le otorgan al compuesto reivindicado nivel inventivo, porque éstas se limitan a restringir sustituyentes o separarlo en divisionales, ya que tanto en la reivindicación 1 de la solicitud en estudio (folios 193 a 198) como en los ejemplos dados en el aparte descriptivo (ver ejemplo 6b de la solicitud), los sustituyentes denominados R6 y R7 pueden ser dos grupos alquilo (en este caso metilos como en el ejemplo 6(a)) o juntos pueden formar un grupo cicloalquilideno (en el caso del ejemplo 6b). Es decir, pueden darse cualquiera de las dos sustituciones, de allí que se concluya que la actividad farmacológica para estos compuestos es semejante y la comparación realizada sea relevante a falta de evidencia de lo contrario.

Adicionalmente, si se tienen en cuenta los datos dados para D1 (folio 152, columnas 31 y 32), tanto para el ensayo de inhibición como para el NEP como para el ACE, dichos datos se encuentran dentro del rango establecido para los compuestos de la presente solicitud, por lo tanto no hay una ventaja técnica sobre éstos.

En consecuencia, una persona medianamente versada en la materia que se enfrente al problema técnico de proporcionar compuestos inhibidores de vasopectidasa, que sean útiles como inhibidores dobles tanto de la de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) como de la endopeptidasa neutra (NEP), homologaría de manera

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 43511
Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/03 - 105928

evidente los compuestos de la solicitud en estudio con los del estado del arte previo, haciendo diferentes sustituciones sobre el grupo farmacofórico (común a todas ellas), ya que dichas sustituciones no aportan ninguna ventaja técnica superior o efecto inesperado frente a lo previamente divulgado.

Por los motivos expuestos, con fundamento en lo dispuesto en el artículo 18 de la Decisión 486, se denegará la patente, toda vez que a pesar de la respuesta del interesado a la notificación de fondo, no cumple con el requisito de nivel inventivo.

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: Negar el privilegio de patente de invención a la creación denominada: "DERIVADOS DE DIPÉPTIDO QUE CONTIENEN UN GRUPO 2-TIOACILO N-TERMINAL COMO INHIBIDORES DE VASOPEPTIDASA".

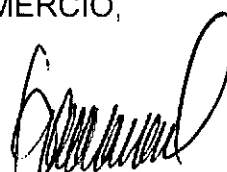
ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente al doctora Jimena Escobar Uribe, en su calidad de apoderada de la sociedad Novartis A.G., o a quien haga sus veces, el contenido de la presente resolución, entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición ante el 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

30 OCT. 2008

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


GUSTAVO VALBUENA QUIÑONES

Doctora
JIMENA ESCOBAR URIBE
Carrera 11 N° 86 – 53, Piso 6
Bogotá D.C.

202068