

AVISO DE NOTIFICACION **Industria y Comercio**
CORREO CERTIFICADO **SUPERINTENDENCIA**

Radicación : 3-105928- -11-0 Fecha: 2008-10-31 08:12:22
Trámite : 11 PATENTEIYII
Evento : 379 FASENACIONALII
Actuación : 432 COMUNICACTOADM
Destinatario : JIMENA ESCOBAR URIBE Folios 1

Señor (a) (es)
JIMENA ESCOBAR URIBE
CARRERA 11 NO. 86-53 PISO 6
BOGOTA D.C.

Referencia RESOLUCION : 43511
Fecha : 30/10/2008
Expediente : 3-105928
Trámite : 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II
Evento : 379 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO II
Actuación : 432 COMUNICACION ACTO ADMINISTRATIVO

Comendidamente le solicito presentarse a este Despacho ubicado en la Carrera 13 No. 27 - 00 Piso Quinto (5), de la ciudad de Bogotá D.C., dentro del término de cinco (5) días hábiles contados a partir del envío de la presente citación, en horario de 8:00 a.m. a 4:30 p.m. jornada continua, con el fin de notificarle personalmente el contenido de la resolución de la referencia proferida dentro del expediente tramitado con el número de radicación citado en el asunto.

De no hacerse presente en el término indicado anteriormente, la providencia en mención se notificará por edicto, el cual se fijará por el término de diez (10) días en el Centro de Documentación e Información.

Para su comodidad el texto completo de la resolución se encontrará disponible en la página web de la Entidad desde el día hábil siguiente al de su notificación, la cual podrá ser consultada desde un computador con acceso a Internet, en la página www.sic.gov.co, con el número de resolución a través de la opción servicios en línea - caracter general - consulta actos administrativos.

Secretaría General
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Al contestar favor indique el número de radicación consignado en el sticker

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Sede CAN: Cra 50 No. 26-55 Int 2 PBX: 3820840
Fax: 3 82 26 95 3 50 52 20. Línea 018000 910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

ÁVISO DE NOTIFICACION **Industria y Comercio**
CORREO CERTIFICADO **SUPERINTENDENCIA**

Radicación : 3-105928- -11-0 Fecha: 2008-10-31 08:12:22
Trámite : 11 PATENTEIYII
Evento : 379 FASENACIONALII
Actuación : 432 COMUNICACTOADM
Destinatario : JIMENA ESCOBAR URIBE Folios 1

Señor (a) (es)
JIMENA ESCOBAR URIBE
CARRERA 11 NO. 86-53 PISO 6
BOGOTA D.C.

Referencia RESOLUCION : 43511
Fecha : 30/10/2008
Expediente : 3-105928
Trámite : 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II
Evento : 379 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO II
Actuación : 432 COMUNICACION ACTO ADMINISTRATIVO

Comendidamente le solicito presentarse a este Despacho ubicado en la Carrera 13 No. 27 - 00 Piso Quinto (5), de la ciudad de Bogotá D.C., dentro del término de cinco (5) días hábiles contados a partir del envío de la presente citación, en horario de 8:00 a.m. a 4:30 p.m. jornada continua, con el fin de notificarle personalmente el contenido de la resolución de la referencia proferida dentro del expediente tramitado con el número de radicación citado en el asunto.

De no hacerse presente en el término indicado anteriormente, la providencia en mención se notificará por edicto, el cual se fijará por el término de diez (10) días en el Centro de Documentación e Información.

Para su comodidad el texto completo de la resolución se encontrará disponible en la página web de la Entidad desde el día hábil siguiente al de su notificación, la cual podrá ser consultada desde un computador con acceso a Internet, en la página www.sic.gov.co, con el número de resolución a través de la opción servicios en línea - caracter general - consulta actos administrativos.

Secretaría General
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Al contestar favor indique el número de radicación consignado en el sticker

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Sede CAN: Cra 50 No. 26-55 Int 2 PBX: 3820840
Fax: 3 82 26 95 3 50 52 20. Línea 018000 910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

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

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 carbolínicos 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 inhibitor 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 desórdenes 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 inhibitor 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 inhibitor 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° 45511

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/03 - 105928

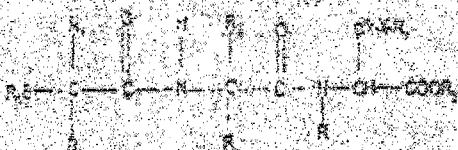
alquilo de 1 a 7 átomos de carbono o que X es un átomo de oxígeno (O) o un grupo S(O)_n están presentes." (folio 210, líneas 24 a 29)

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-tioacilo 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-alquilo C1-7, (arilo carbocíclico o heterocíclico)-alquilo C1-7. 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 alquileno 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° 43511

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/03 - 105928

La prueba in vivo para la inhibición ACE:		La prueba in vivo 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(b): Inhibe la respuesta presora inducida por la angiotensina I durante 6 horas a una dosis de 10 mg/Kg por vía oral.
Ejemplo 1(a): Inhibe la respuesta presora inducida por angiotensina I durante 6 horas en una dosis de 11.8 mg/Kg oralmente.	Ejemplos IC₅₀ (nM) NEP 19 3 ± 2 20 3.2 ± 0.3 21 3 ± 2 22 18 ± 2 23 3 ± 2 24 3 ± 1	
Inhibición invitro de NEP: IC ₅₀ 0.1-50 nM Ejemplo 6(a) 5nM	25 3 ± 2 26 10 ± 1 27 1.4 ± 0.2 28 4.5 ± 0.5	Inhibición invitro de NEP: Ejemplo 2a: IC ₅₀ 2 nM Ejemplo 2i: IC ₅₀ 2.2 Nm
Incremento de ANF en plasma: Ejemplo 1(a). 70% a una dosis de 11.8 mg/Kg oralmente.	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.	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.

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

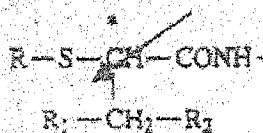
RESOLUCIÓN N° 43511

Por la cual se niega una patente de invención

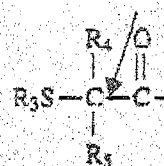
Rad. N° PCT/03 - 105928



Tratándose del carbono quiral 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 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 *in vivo* 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 -CH2- para formar un anillo. Esto, claramente hace la diferencia y no se puede realizar tan fácil una comparación de los dos resultados"

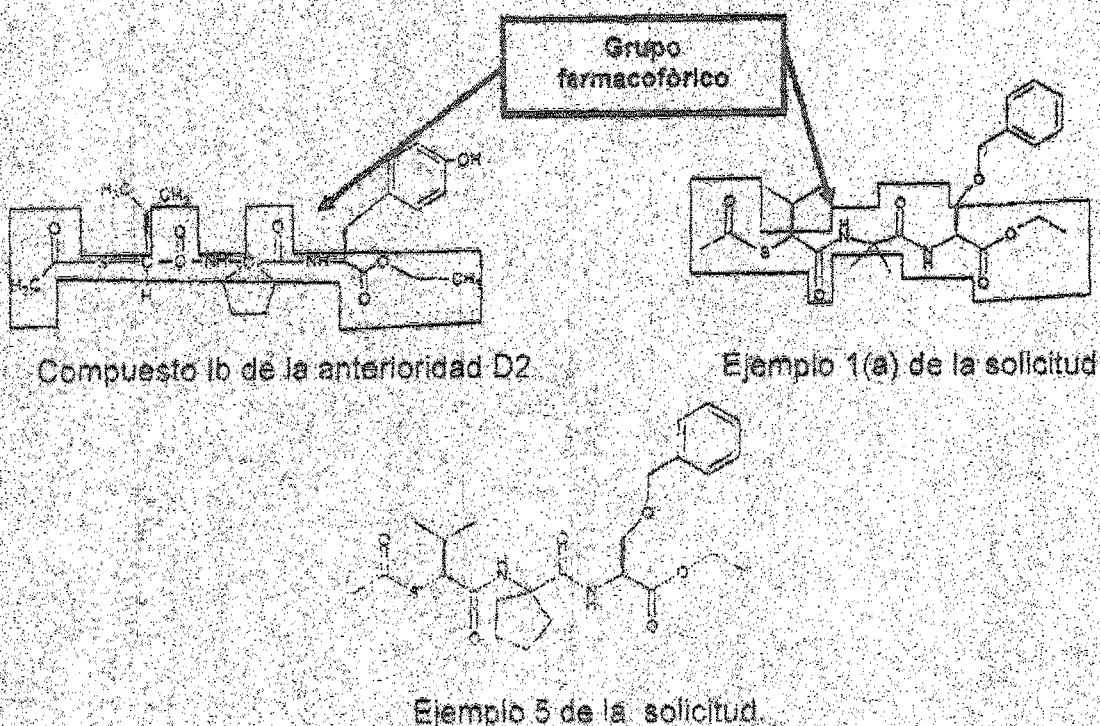
REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

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 natriuréticos 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 cardíaca 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.

260

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
RESPUESTA AL RECURSO DE REPOSICIÓN**

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
JIMENA ESCOBAR URIBE.

REFERENCIA:	Radicación No.	03105928
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	
	Folios	004

TÍTULO "Derivados de dipéptido que contienen un grupo 2-Tioacilo N-Terminal como inhibidores de vasopectidasa"

En atención al Recurso de Reposición interpuesto, se hacen las siguientes aclaraciones:

Documentos estudiados

Para el presente estudio se tuvieron en cuenta el capítulo descriptivo comprendido en los folios 5 - 83, el capítulo reivindicatorio original de los folios 84-91, primer artículo 45 de los folios 177-180, primera respuesta del solicitante de los folios 181- 187, la primera modificación al capítulo reivindicatorio de los folios 193 a 198, segundo artículo 45 de los folios 199-205, segunda respuesta del solicitante de los folios 208 a 214, la segunda modificación al capítulo reivindicatorio de los folios 216-221, el artículo 48 de los folios 224-234 y el recurso interpuesto por el solicitante de los folios 235-242.

Objeto de la Invención

El problema planteado en esta solicitud 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 adicionalmente como inhibidores de la endotelina (ECE).

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona compuestos de fórmula (I), procedimientos para su preparación y composiciones farmacéuticas que emplean dichos compuestos.

Análisis de Nivel Inventivo

Reivindicaciones 1 - 8: compuestos de fórmula I:



El Estado de la Técnica más cercano es D1 (Folios 135-161), porque divulga

compuestos de fórmula I $\begin{array}{c} R \quad O \quad R_6 \quad R_7 \\ | \quad || \quad | \quad | \quad || \\ R-S-CH-C-NH-CH-C-N-CH-COOR \\ | \quad | \quad | \quad | \quad | \\ R^1 \quad R^2 \quad R_3 \end{array}$ 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 solicitud se diferencia de D1 en que el radical R^6 es un grupo alquilo de 1-7 átomos de carbono; (es decir el carbono que sostiene a dicho radical es cuaternario).

Esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja a los compuestos reclamados en esta solicitud ya que son menos activos que los compuestos del estado de la técnica con respecto a su acción inhibitoria sobre la (ACE) y sobre la (NEP).

Esto se hace evidente en el ensayo de Análisis invitro para la inhibición ACE en donde el IC_{50} de los compuestos de la actual solicitud es de 0,1-50 nM, más específicamente para el compuesto 6(a) el IC_{50} es de 20nM y para el ensayo de Análisis invitro de NEP el IC_{50} es de 0,1-50nM, más específicamente para el compuesto 6(a) es de 5nM (Folios 21-29). Mientras que para los compuestos del estado de la técnica el Análisis invitro para la inhibición ACE el IC_{50} es de 0,3-30 nM y para el ensayo de Análisis invitro de NEP el IC_{50} es de 1,4-18nM (Folio 152, Tabla III, columnas 31 y 32).

En cuanto a que los compuestos reclamados en la actual solicitud presentan una actividad inhibitoria sobre la ECE, en los folios 29-35 se describen los métodos para su determinación más no hay evidencia técnica que permita establecer el efecto inesperado o sorprendente sobre los compuestos ya conocidos en el estado del arte.

De manera que el Problema Técnico planteado en esta solicitud : la necesidad de compuestos inhibidores de vasopectidasa, que son útiles como inhibidores dobles: de la ACE, de la NEP y adicionalmente de la ECE, se había solucionado previamente mediante compuestos muy similares derivados de dipéptidos, que no tienen en el radical R^6 un grupo alquilo de 1 a 7 átomos de carbono.

D2 (Folios 162-176), enseña compuestos derivados de cicloaminoácidos cuya actividad farmacológica es ser inhibidores de la ACE y de la NEP. D2 muestra que el carbono que está sustituido por A, en donde A es un cicloalquilideno (y que equivale al carbono que sostiene a los radicales R^6 y R^7 de la actual solicitud), es cuaternario.

El carbono cuaternario de D2 sugiere al experto en la materia reemplazar el H del carbono de D1 por otro grupo que contiene átomos de carbono, como por ejemplo alquilo (práctica común en el campo técnico) lo cual conduce a los compuestos reclamados en la solicitud.

De manera que la solución propuesta por esta solicitud en las reivindicaciones 1 – 8 es obvia y no tiene Nivel Inventivo.

La composición farmacéutica de la Reivindicación 9 no se considera inventiva porque el compuesto que la caracteriza es inventivo.

Respuesta a los Argumentos del Solicitante

En atención a los argumentos del solicitante se hacen las siguientes aclaraciones:

1. Dice el solicitante que es inesperado que los compuestos de la invención que presentan sustituciones en los carbonos alfa de la estructura péptidica y una cadena lateral de tipo éter (-O-) o tioéter(-S-), no cambien las propiedades ni la actividad biológica con relación a los compuestos de la técnica anterior. Y además dichos compuestos muestran un efecto combinado ya que son especialmente útiles para la inhibición de la ACE, de la NEP, de la ECE y además sirven para reducir el colesterol.

En cuanto este punto este Despacho argumenta lo siguiente :

- D1 enseña que el carbono adyacente al grupo carboxílico terminal de la estructura dipéptidica presenta una cadena lateral tipo éter o tioéter (Ver folio 143 columnas 13 y 14 tabla I línea 9) .

La única diferencia de la solicitud con D1 es que el carbono alfa que sostiene a los radicales R6 y R7 es cuaternario (ambos son grupos alquilo) mientras que en la anterioridad el carbono equivalente a la solicitud y que sostiene al radical R3 es terciario (y en donde R3 es alquilo) . En la descripción no está establecido que por la modificación de un H por un alquilo se obtenga un efecto diferente o sorprendente como el que se pretende reclamar en la actual solicitud (inhibición sobre la ECE y reducción del colesterol) sino tal y como se observa en el análisis de patentabilidad dichas modificaciones conservan los efectos farmacológicos ya conocidos .

2. Enuncia el solicitante que el primer oficio No 08714 del 19 de Julio del 2007, este Despacho afirma que el documento más cercano a la invención es D1 (US5591891) y luego de conocer la respuesta del solicitante invirtió el orden de los documentos ya que enunció a D1 como el documento (US5506244), lo cual demuestra que no se hizo un estudio exhaustivo en dichos exámenes.

En este punto este Despacho aclara que el documento que siempre se ha tomado como más cercano a la invención es el correspondiente a (US5591891); sin embargo por error en la tabla de los folios 201 y 205, se invirtió el orden de los documentos . Pero tal y como lo señala el solicitante y como es demostrado en el análisis de patentabilidad (folios 201-204) , dicho análisis siempre se realizó con respecto al documento US5591891 (Folio 135 página 1, Folio 145 col 18 líneas 40-65) .

3. De otra parte el solicitante señala que el documento US5506244 muestra la estructura donde el carbono alfa cercana al grupo carboxilo terminal es un anillo , si bien dicha anterioridad sugiere que los radicales R4 y R5

pueden unirse para formar un anillo, también es cierto que esta misma recomienda que el grupo que contiene el sustituyente R1 es una cadena alifática y nunca sugiere que dicha cadena pueda contener un átomo de oxígeno o un átomo de azufre.

En este punto este Despacho siempre ha resaltado que la diferencia de la actual solicitud con D2 es que el carbono alfa cercano al grupo carboxilo de la estructura dipéptidica no presenta una cadena lateral tipo éter o tioéter (Ver folio 228, segunda tabla)

Sin embargo dicho documento si nos enseña que el carbono alfa que se encuentra sustituido por A (y que equivale al carbono alfa la actual solicitud que se encuentra sustituido por los radicales R⁶ y R⁷) es cuaternario.

Por tal motivo lo que se observa a luz de este análisis es que se realizo una mínima modificación sobre los sustituyentes del grupo farmacofórico (el cual es ampliamente conocido en el estado del arte) con el fin de que se mantuviera su efecto farmacológico y sin apartase de las enseñanzas de las anterioridades D1 y D2, todo con el fin de obtener compuestos análogos que garanticen el efecto ya conocido. Por lo tanto se considera que la solicitud en estudio no posee el proceso creativo, para obtener resultados inesperados, que no se deduzcan del estado de la técnica en forma evidente, para un técnico con conocimientos medios en la materia.

4. Por último el solicitante dice no estar de acuerdo con la evaluación realizada para la prueba invivo para la inhibición ACE (Ver folio 239, líneas 18-43, ya que dicha comparación no es válida pues los grupos son diferentes y no se puede especular en cuanto a que estructuras diferentes conllevan a actividades similares.

Este Despacho mantiene la observación realizada porque la estructura del ejemplo 1(a) (Folio 54) es similar a la estructura del los ejemplos 19-28 de D1 y la estructura del compuesto 5 (folio 76) es similar a los ejemplos 2a y 2i de D2, ya que en el ejemplo 1(a) R6 y R7 son metilos y son similares a los ejemplos de D1 donde R3 es metilo y la estructura del ejemplo 5 es similar a la estructura de D2 (ejemplos 2a y 2i) en donde R6 y R7 forman un grupo cicloalquilideno.

Como es posible comparar la estructura de estos compuestos, también es válida la comparación de la actividad farmacológica.

Conclusión

Teniendo en cuenta lo anterior, se recomienda ratificar la negación del privilegio solicitado para las reivindicaciones 1 – 9, folios 216 – 221.

Bogotá, D. C., 13 de Enero de 2009

CONCEPTO TÉCNICO 02	JEFE DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES	EXAMINADOR TÉCNICO 202075
---------------------------	---------------------------------------	---------------------------------

beb