LLOR-E-6A

- . CAMACHO, AbogadosI’Q -
Seæor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMEF E. S.

SUHLR’N ILNDLNCA DL INDUS I RIA’’CQMLkCIO

IlIIIIIIIlII1HlIIHhIIlflhJIIIIII
No 04-108099- -00012-0000
IL Ia 201u-j 2h iR 07 Y De 2020 DIR NULVASCR
I ii PA I LN I LJYII Lye 379 FASLNACIONALII
Ad 412 FLPOSPRLSRLCU Folios 10

Re: PI.-WYETH.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "6-ALOUILIDEN-PENEMS BICfCLICOS COMO INHIBIDORES DE B-LACTAMASAS". -Clase C07D 519/00.-Expediente nCimero 04-108.099.-

Yo, ALICIA LLOREDA RICAURTE, mayor, vecina de esta ciudad, identificada con la cØdula de ciudadanIa nümero 39.690.713 de UsaquØn, Representante Legal en Bogota para todos los asuntos relacionados con la Propiedad Industrial de la sociedad WYETH, organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de America, domiciliada en Madison, Estado de New Jersey, Estados Unidos de America, atentamente manifiesto a usted que interpongo Recurso de Reposición contra la Resolución nümero 66597, dictada por el seæor Superintendente de Industria y Comercio el 23 de Diciembre de 2009 y notificada por Edicto fijado el 5 de Enero de 2010, por medio de la cual se niega el privilegio de patente solicitado para la invención contenida en el expediente de la referencia.

I. FUNDAMENTOS DE HECHO

(1) El 27 de Octubre de 2004 se presentó ante la Division de Nuevas Creaciones de
la Superintendencia de Industria y Comercio (en adelante SIC), una solicitud de
Patente de Invención en Fase Nacional del Tratado de CooperaciOn en Materia
de Patentes (PCT) para "6-ALQUILIDEN-PENEMS BICtCLICOS COMO INHIBIDORES DE 3-LACTAMASAS", a nombre de WYETH, sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de America, y domiciliada en Madison, New Jersey, Estados
Unidos de America.

(2) La solicitud mencionada fue admitida a trÆmite por este Despacho en vista del
cumplimiento de los requisitos establecidos en la ley, siØndole otorgado el
nümero de radicación 04-108.099.

(3) Mediante memoriales de 25 y 31 de Julio de 2003, el solicitante corrigiO el
nombre de uno de los inventores, anexando la documentación necesaria y realizando los pagos requeridos para tal fin.

LLOR-EDA

CAMACHO,ç o.
Abogados

(4) Mediante Oficio No. 10486, notificado por fijación en lista de 12 de Noviembre
de 2004 de 2003, la SIC requirió al solicitante para que adjuntara la copia del documento de cesión del derecho a la patente de los inveritores a ml representada, asI como el poder a ml conferido.

(5) Posteriormente, a travØs de ml memorial 13 de Diciembre de 2004, se dio
oportuna y completa respuesta a los requerimientos de este despacho seæaladosen el numeral anterior.

(6) En vista del debido cumplimiento de los requisitos formales, el extracto de la
solicitud de la referenda apareció publicado en la Gaceta de la Propiedad
Industrial No. 562 de fecha 31 de Marzo de 2006, surgiendo para el solicitante
la carga de solicitar la realización del examen de patentabilidad de la invención
cuya protección se pretende, asI como la de pagar la correspondiente tasa \..../ administrativa. El solicitante, estando dentro del tØrmino previsto, mediante
memorial de fecha 19 de Julio de 2006 solicitó dicho examen, adjuntando el
recibo de pago que acreditaba la cancelación de la tasa administrativa mencionada.

(7) Posteriormente y en virtud del ArtIculo 45 de la Decision Andina 486 de 2000,
la SIC expidió el Concepto TØcnico No. 948, notificado por fijación en lista de 16
de Mayo de 2008, mediante el cuÆl le fueron notificadas at solicitante las objeciones formuladas por ese Despacho respecto del cumplimiento de los requisitos de Claridad de la Solicitud (Reivindicaciones)’, Excepciones a la patentabilidad2 y Novedad3 con base en las enseæanzas del documento WO 87/00525 (Dl).

(8) El solicitante dio respuesta oportuna al requerimiento realizado bajo el ArtIculo
45 de la Decision Andina 486 el dIa 11 de Agosto de 2008, refiriØndose a cada una de las objeciones expuestas por ese Despacho en su Concepto TØcnico No.

948.

(9) No obstante lo anterior, y nuevamente en virtud del ArtIculo 45 de la Decision
Andina 486 de 2000, el dIa 31 de Octubre de 2008 la SIC expidió el Concepto TØcnico No. 2655, mediante el cuÆl le fueron notificadas at solicitante nuevas objeciones formuladas por ese Despacho respecto del cumplimiento del
requisito de Novedad con base en las enseæarizasdel documento WO 87/00525
(Dl), exigido para el otorgamiento del privilegio de patente.

’Decision Andina 486 de 2000, ArtIculo 30. 2 IbIdem, ArtIculo 20.
IbIdem, ArtIculo 16.

OF

4

LLOR- 6X
CAMACHOcO.
Abogados

(10) El solicitante dio respuesta oportuna al segundo requerimiento realizado bajo el ArtIculo 45 de la Decision Andina 486 el dIa 27 de Enero de 2009, refiriØndose a cada una de las objeciones expuestas por ese Despacho en su Concepto TØcnico
No. 2655 respecto de la falta de Novedad de la invención, presentando asI mismo modificaciones a la solicitud que nos ocupa.

(11) Sin embargo, y nuevamente en virtud del ArtIculo 45 de la Decision Andina 486 de 2000, el dIa 26 de Junio de 2009 la SIC expidió el Concepto TØcnico No. 705, mediante el cuªl le fueron notificadas al solicitante nuevas objeciones formuladas por ese Despacho respecto del cumplimiento del requisito de Claridad y de Nivel Inventivo con base en las enseæanzas del documento WO 87/00525 (Dl), exigido para el otorgamiento del privilegio de patente.

(12) El solicitante dio respuesta oportuna al segundo requerimiento realizado bajo el ArtIculo 45 de la Decision Andina 486 el dIa 22 de Septiembre de 2009, refiriØndose a cada una de las objeciones expuestas por ese Despacho en su Concepto TØcnico No. 705 respecto de la falta de Claridad de la invención y de
Nivel Inventivo de la misma.

(13) No obstante lo anterior, la SIC expidiO la Resolución No. 66597, dictada por el seæorSuperintendente de Industria y Comercio, el 23 de Diciembre de 2009 y notificada por Edicto fijado el 5 de Enero de 2010, mediante la cual la SIC negó
el privilegio de patente para el objeto reclamado, argumentando falta de Nivel
Inventivo.

Son los hechos aqul enunciados los que dan Iugar al presente recurso de reposición, sustentado en los siguientes:

II. FUNDAMENTOS DE DERECHO

Como fundamento de mi recurso me permito manifestar ante ese Despacho que el contenido de la ResoluciOn nümero 66597 evidencia que durante el examen tØcnico realizado a la solicitud en cuestión de ninguna manera se consideró el alcance, objeto e importancia de la invención denegada en su verdadera dimension, esto es, no se consideró el valioso aporte tØcnico que representar, para el ante en cuestión los compuestos 6-aiquiliden-penems bicIclicos ütiles como inhibidores de 3-lactamasas que son revelados en la solicitud denegada, violando asI los preceptos contenidos en el ArtIculo 18 de la DecisiOn Andina 486 de 2000.

3

LLOR-EDA

CAMACHOcO.
Abogados

En efecto, a pesar de los argumentos proporcionados por el solicitante en respuesta
al Concepto TØcnico nümero 705 de 26 de Jun10 de 2009, en la Resolución impugnada este Despacho mantiene las objeciones frente al nivel inventivo de la invención, argumentando que:

"Como se observa, la Onica diferencia de la solicitud con Di es que la misma no requiere que uno de los anhllos fusionados de los sustituyentes Ri a P2 sea aromÆtico, pero esta diferencia no parece conceder un efecto tØcnico inesperado a lo solicitado frente a lo encontrado en el estado de la tØcnica. ";

AsI como tambiØn que:

no es posible determinar un efecto tØcnico que logre la diferencia de la solicitud con
Dl, ya que tanto la solicitud como la anterior/dad tienen prop/edades inhibitor/as /1-lactamasas, cuyas actividades no muestran cornparativamente n/nguna superioridad contra E Coli, microorgan/smo para el cual tanto el fÆrmaco de la solicitud (4pg/rnI en conjunto con piperacil/na) coma el de la anterior/dad (5pg(mI en confunto con amox/cilina), tienen mayor capacidad inhibitor/a minima".

Por consiguiente, a continuación me permito demostrar ante ese Despacho que la presente invención si cumple con el requisito de nivel inventivo exigido por el ArtIculo 18 de la Decision 486 de 2000, toda vez que la sorprendente actividad mostrada par los compuestos revelados en la presente solicitud como inhibidores de -lactamasas de ninguna manera podria haber sido predicha por una persona medianamente versada en la materia que se base en las enseæanzasencontradas en el estado de Ia tØcnica en cuestión.

1) Principales caracterIsticas de Ia invención denegada

En conexiOn con el punto anterior, inicialmente me permito realizar un resumen de las principales caracterIsticas de la materia revelada en la solicitud de patente denegada, con elfin de reiterar ante ese Despacho el verdadero objeto y la importancia de la invención en estudio:

De conformidad con la descripción de la solicitud denegada, los compuestos revelados por el solicitante actÆan como inhibidores de enzimas 3-Iactamasa de amplio espectro, y por lo tanto permiten contrarrestar de manera efectiva Ia resistencia bacteriana a los antibióticos
- lactam actualmente utilizados, tales coma las penicilinas y las cefalosporinas.

En el estado de la tØcnica anterior son conocidos compuestos quImicos que actian coma inhibidores de una clase especIfica de 3-lactamasa de serina (Bush, J.; Antirnicrob. Agents

4

LLORIDA’?

CAMACHOI T11"? cO.
Abogados Lc5

Chemosthrer. 1993, 37, 851), asI como ciertos compuestos que actüan como inhibidores
de mâs de un tipo especIfico de tales enzimas, hecho que favorece ampliamente su potencial utilización como parte del tratamiento de infecciones bacterianas (patentes europeas No. 86305585-1 y 86305584-4, solicitudes internacionales WO 87/00525, WO 93/03042, wa 94/10178, wa 95/17184 y WO 95/28935).

Sin embargo, los novedosos compuestos 6-aiquiliden-penems bicIclicos sustituldos con heteroarilo que son revelados en la solicitud de patente en cuestión se caracterizan por actuar como inhibidores de -lactamasa de amplio espectro, y por lo tanto constituyen un grupo de compuestos que favorecen de manera eficaz la actividad de los antibióticos 13-lactam debido a que actüan como inhibidores de 13-lactamasa de cualquier clase 0

substrato.

Dicha actividad biológica de los compuestos de la presente invención ha sido demostrada por el solicitante en las pÆginas 26 a 33 de la descripción, toda vez que allI aparecen los protocolos experimentales utilizados para determinar las propiedades inhibitorias de 1-lactamasa de tales compuestos, asI como los resultados obtenidos.

2) Consideraciones tØcnicas frente a las enseæanzasdel arte previo

Ahora bien, teniendo en cuenta las caracterIsticas tØcnicas mencionadas anteriormente, me permito manifestar ante ese Despacho que los compuestos 6-aiquiliden-penems bicIclicos revelados en la solicitud de patente denegada presentan un inequIvoco carÆcterinventivo con respecto a las enseæanzasde la anterioridad mencionada en la Resolución nimero 66597, esto es, frente al documento W08700525 (Dl). En este sentido, a continuación me permito realizar un anÆlisiscomparativo detallado entre la información revelada en la presente solicitud y las enseæanzas brindadas por dicha

anterioridad.

2.1. Consideraciones tØcnicas frente all documento WO 8700525 (Dl)

En IIneas generales, el documento Dl enseæa compuestos que presentan la siguiente estructura quImica general:

tC

R3
R

sT/

0 CO2H

LLOR-EDA
CAMACHOOC.

Abogados

en donde uno de R’ y R2 representa hidrógeno y el otro representa un grupo heteroaromâtico bicIclico fusionado sustituIdo o no sustituldo, el cual estÆenlazado al resto de la molØcula mediante un âtomo de carbono, y donde cada anillo contiene entre 5 y 6 miembros.Por su parte, la variable R3 representa un Ætomo de hidrógeno 0 Ufl grupo orgâ n ico.

De acuerdo con los autores del documento Dl, los compuestos antes mencionados presentan propiedades antibacteriales, asI como propiedades inhibitorias de 3-lactamasa.

2.1.2 AnÆlisis delnivel inventivo de la presente solicitud frente a Dl

Ahora bien, con el ªnimo de demostrar el inequIvoco carÆcter inventivo de la materia revelada en la solicitud de patente en cuestión frente a las enseæanzas del documento Dl,
a continuación me permito presentar ante ese Despacho las siguientes consideraciones ., tØcnicas:

a) Requisitos exigidos por el artIculo 18 de la Decision 486 de 2000: Definición
de nivel inventivo

Inicialmente considero de gran importancia resaltar ante ese Despacho que el artIculo 18
de la Decision 486 de la Comunidad Andina establece lo siguiente en relación con el requisito de nivel inventivo que debe cumplir una solicitud de patente:

"ArtIculo 18.- Se considerarÆque una invención tiene nivel inventivo, Si para una persona del oficio normalmente versada en la mater/a tØcnica correspond/ente, esa /nvenc/ón no hubiese resultado obvia n/ se hub/ese derivado de manera evidente del estado de la tecnica. 1

Lo anterior implica que la legislaciOn vigente establece que algo inventivo es todo aquello que no sea obvio o no pueda ser derivado de manera evidente a partir de las anterioridades mÆs cercanas, es decir, la legislación vigente no define que el nivel inventivo de una solicitud de patente depende de la existencia de una ventaja tØcnica sobre lo ya conocido.

Para aclarar este hecho me permito referirme a lo que ha sido seæaladopor el Tribunal De Justicia De La Comunidad Andina, mØxima autoridad Judicial de la Comunidad, con respecto a lo que para el sentir de los palses Andinos se considera "obvio" y "evidente":4

Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina Proceso 192-IP-2005.

LLOR-EDA"""

CAMACHO&01",
Abogados

"Resulta pertinente, a los efectos del artIculo 4 de la Decision 344, definir quØ se entiende
por "obv/o" y por "evidente" a fin de determinar quØ se debe entender por nivel inventivo.

Lo obvio es aquello que salta a ía vista de manera clara y directa; /0 "que se encuentra 0 pone delante de los ojos, muy claro o que no tiene dificultad’ Mientras que to evidente cons/ste en la "certeza clara y man/fiesta de /0 que no se puede dudar; cierto, claro, patente y sin la menor duda’ De forma que a/go que resulte obv/o no es necesariamente evidente; empero lo que es evidente, es tambiØn obv/o.

En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de n/vet /nventivo cuando a los ojos de un experto medio en e/ asunto de que se trate, se necesita a/go mÆs que la simple ap/icac/ón de los conocim/entos tØcn/cos en la materia para lIegar a ella, es decir, que de conform/dad con el estado de la tØcn/ca el /nvento no sea consecuenc/a clara y directa de d/cho estado."

A la luz de esta interpretación que brinda el citado Tribunal De Justicia de la Comunidad Andina, es claro que el requisito fundamental para que una solicitud sea considerada inventiva no es que brinde una ventaja sobre lo existente sino que no sea producto de una mera puesta en prâctica de los conocimientos que debe dominar cualquier tØcnico en la materia correspond iente.

Visto lo anterior, me permito manifestar que la presente invención no puede de ninguna manera considerarse "obvia" ni "evidente" con respecto al documento Dl, toda vez que las modificaciones estructurales que deben realizarse sobre los compuestos revelados en dicha anterioridad no "saltan a la vista", ni se tiene "certeza clara" de cual ser6 el resultado que se obtendrâ despuØs de realizarlos, tal y como se expone a continuación.

b) AnÆlisis cornparativo entre las enseæanzas del documento Dl y la materia revelada en la solicitud de patente denegada

En conexión con el punto anterior y con el Ænimo de demostrar que los compuestos de la solicitud de patente denegada no pueden derivarse de manera obvia a partir de las enseæanzas del documento WO 87/00525 (Dl), inicialmente considero relevante seæalar una vez mÆsante ese Despacho que mientras Dl divulga compuestos que comprenden un grupo heteroaromÆtico bicIclico fusionado conformado por dos anillos aromâticos, los compuestos de la presente invención se caracterizan por presentar un grupo heteroarilo bicIclico fusionado en donde tinicamente uno de dichos anillos es aromªtico.

Ahora bien, de la atenta lectura del documento Dl es completamente claro que dicha anterioridad no enseæay tampoco sugiere la realización de las modificaciones estructurales

7

LLOR-EDA
CAMACHOO.C
Abogados

necesarias para obtener los compuestos de la solicitud de patente en cuestión a partir de aquellos compuestos divulgados en Dl, asI como tampoco enseæa o sugiere que tales novedosos compuestos presenten actividad como inhibidores de -lactamasa de amplio espectro y por lo tanto sean ótiles en el tratamiento eficaz de infecciones bacteriales.

Por lo tanto, contrario a lo expuesto por esa Superintendencia en la Resolución No. 66597, Ia estructura de los compuestos 6-alquiliden-penems bicIclicos y su utilidad como inhibidores de 3-lactamasa de amplio espectro no puede ser considerado obvio a partir de las enseæanzasdel documento Dl.

En este sentido considero pertinente resaltar que durante la evaluación del nivel inventivo de una solicitud de patente la pregunta a contestar no es si la persona versada en la materia podrIa modificar lo existente en el estado del arte, SiflO Si realmente lo habrIa hecho. Es decir, tiene que existir alguna motivación que Ileve a pensar a dicha persona versada en la materia que Si realiza ciertas modificaciones puntuales sobre lo existente podrIa obtenerse algün resultado mejorado.

Dentro de este marco de ideas me permito referirme a lo considerado con respecto a la evaluación de nivel inventivo de una solicitud en el Manual Andino para el examen de solicitudes de Patente, una guIa prâctica que no constituye un marco normativo para el estudlo y anÆlisis de patentabilidad de una solicitud en trâmite, pero que es una herramienta valiosa para la unificación de la interpretación y la aplicación de la Decision 486 dentro de los paIses miembros de la Comunidad Andina, y que por lo tanto permite evaluar de manera razonable e imparcial los requisitos de patentabilidad requeridos para la concesión de una patente. Dicho documento seæala:

"La pregunta a contestar es si teniendo en cuenta el estado de la tØcnica en su conjunto existe alguna indicación que I/eve a la persona versada en la materia a modificar o adaptar el estado de la tØcnica mÆs cercano para resolver el problema tØcnico, de tal forma que lIegue a un resultado que estuviera inc/u/do en el tenor de la(s) reivindicación(es)" (Resaltado fuera de texto)

Consecuentemente, al no existir dentro del documento Dl alguna indicación que Ileve a modificar los compuestos allI revelados de Ia forma especIfica que habrIa que hacerlo para obtener los compuestos de la invención, dicho documento Dl no puede afectar el nivel inventivo de la solicitud en estudio.

Secretarla General de la Comunidad Andina "Manual para el examen de solicitudes de patentes de invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Palses de la Comunidad Andina". Lima, Pert: 2004; pâgina 77.

E]

LLOR-EDAA’
CAMACHO cc.
Abogados ’5
C) Alcances y limitaciones del isosterismo y ci biolsosterismo como herramientas para el desarrollo de nuevas entidades quImicas con actividad terapØutica

Pese a lo anteriormente expuesto, segün el seæor Examinador es posible derivar las caracterIsticas estructurales y la actividad biológica de los compuestos revelados en la presente invención a partir de las enseæanzas del documento Dl debido a que dichos compuestos son isósteros de aquellos divulgados en tal anterioridad.

En este sentido, el seæor Examinadorafirma de manera especIfica lo siguiente:

Ia diferencia indicada por el so/ic/tante consistente en que "en la so/icitud un grupo puede ser aromÆtico y otro no", no es meg que un caso de isosterismo que cualquier tØcnico medianamente versado en la mater/a conoce, y de al/I que dicha circunstancia no /e otorgue nive/ invent/vo a la sol/citud, toda vez que no hay actividad biológica super/or que logre la d/ferencia contra la anterioridad encontrada ".

Sobre Øste particular y de conformidad con las enseæanzas encontradas en el estado del arte con respecto a las tØcnicas para el desarrollo de nuevas entidades qulmicas con actividad terapØutica, me permito aclarar ante ese Despacho que no es posible realizar una generalización de los conceptos de isosterismo y bioisosterismo como la que ha pretendido hacer el seæor Examinador,toda vez que si bien en qulmica farmacØutica es conocido que existen una serie de estrategias generales de sIntesis quImica que eventualmente pueden permitir la manipulación de la actividad farmacológica de un determinado compuesto activo o la obtención de nuevos compuestos derivados, para la persona medianamente versada en la materia es bien sabido que un cambio en la estructura quImica de un compuesto puede o no resultar beneficiosa para la actividad biológica de dicho nuevo compuesto, y que incluso cualquier cambio en Ia estructura de una molØcula puede dar origen a una estructura con propiedades totalmente distintas a las que presente la molØcula sin modificar.

Para demostrar lo anterior, en primer lugar me permito hacer precision con respecto a los conceptos de "isoster/smo" y "bio/sosterismo ":

De acuerdo con Graham L. Patrick, el tØrmino "/sóstero" hace alusión a un grupo quImico que puede ser considerado como equivalente en tamaæo y comportamiento a otro grupo q u Im ico 6

6 Graham L. Patrick "An introduction to Medicinal Chemistry" Oxford University Press, 1999, pÆgina 329.

LLOR-EDA

CAMACHOO.C
Abogados

Por su parte, la condición primordial para considerar que un grupo es un bioisóstero de otro es que la actividad biológica se mantenga, pues tal como lo seæala Graham un bioisóstero es un grupo quImico que puede reemplazar a otro grupo quImico en un medicamento sin afectar la actividad biológica del medicamento.

Dentro de este marco de ideas es claro que realizar reemplazos isostØr/cos sobre una molØcula no necesariamente conducirÆa un compuesto bio/sóstero.

De otra parte, si bien existen un gran nCimero de publicaciones que han recogido los principales reemplazos bioisostØricos que han sido identificados en diferentes tipos de medicamentos o compuestos biológicamente activos, estos reemplazos no pueden de ninguna manera generalizarse y asumir que funcionarÆn de forma indudable en cualquier molØcula que actüe sobre cualquier sistema biológico.

Esto es claramente seæalado por Graham8: "Note que los bioisósteros no son genera/es. El/os son especIficos de/ medicamento y de la proteIna con la cua/ Øl interactia. Un bio/sóstero exitoso en el campo de la quIrnica med/ca puede ser môt/I en un campo diferente. Note adernÆsque los bioisósteros son diferentes de los isósteros. Es /a retención de /a actividad bio/ógica importante lo que determina si Ufl grupo es un b/o/sóstero, no su valencia".

Sumado a lo anterior, dentro del campo de la quImica mØdica es conocido que la estructura qulmica de un compuesto es la que determina su interacción con la molØcula biológica objetivo, y que por lo tanto la estructura tiene una influencia significativa en la actividad biológica de un compuesto. Por lo tanto el diseæo de un nuevo medicamento no puede considerarse como una tarea simple, toda vez que existen un gran nCimero de factores a ser tenidos en cuenta cuando se estÆ modificando la estructura de una molØcula.

Este hecho es claro para la persona versada en la materia, pues tal como se seæala por ejemplo en la farmacia Remington,- una publicación ampliamente empleada dentro de este campo t6cnico-9: "Se debe reconocer que un nOmero de factores pueden afectar la interacción de un medicamento con un receptor, inc/uyendo d/stancias interatómicas, forma, tamaæo, conflgurac/ón absoluta, rig/dez, flexib/I/dad, y d/stribuc/ón de carga. Algunos o todos de estos factores juegan una parte en la considerac/ón del d/seæo de un medicamento. Norma/rnente para empezar el proceso de diseæode med/camentos al nivel de receptores 0 enz/mas, las variables tales como absorción, transporte rnetabolismo y

Ibid., ver pâgina 328.
8 Ibid., ver pÆgina 124.

Gennaro, A. Editor; "Remington: The Science and practice of Pharmacy" 20th edition, Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000. Pâg. 464.

10

LLOR-EDA??

CAMACHO&,,A
Abogados

excreción son descartados ternporalmente con el fin de optirnizar la afinidad y la potencia. Sin irnportar como el quIrnico medico escoja modificar la estructura, el proceso de desarrollar un medicamento es rnuy cornplejo..."

De esta forma, la interacción de un medicamento con la molØcula sobre la cual va a actuar dependerâ directamente de diversos factores fisicoquImicos de la molØcula, como su capacidad de formar puentes de hidrógeno, su polaridad, su conformación tridimensional, su estereoqulmica, su acidez o basicidad, entre otros.

Por lo tanto todos estos factores deben ser tenidos en consideración cuando se realiza modificaciones dentro de una molØcula buscando un bioisóstero, tal como lo seæala Thornber’°: "al hacer un reemplazo bioisostØrico, los siguientes parÆmetros delgrupo a ser cambiado pueden ser considerados: tamaæo, forma (Ængulosde enlace, hibridización), distribución electrónica (polarizabilidad, efectos inductivos, carga, dipolos), solubi/idad lipIdica, solubilidad acuosa, pKa, reactividad quIrnica (incluyendo probabilidad de metabolisrno), capacidad de uniones de hidrógeno." "Es poco probable que un reemplazo biolsostØrico deje todos estos parÆmetros sin perturbar". (Resaltado fuera de texto).

Claramente, al depender directamente de la forma de interacción del medicamento con su molØcula objetivo, un reemplazo bioisostØrico serâ ütil para un sistema especIfico pero no necesariamente para otro.

Por ejemplo, es ampliamente conocido que una serie isostØrica es -NH-, -CH2-, -0-, y que el -0- puede a su vez ser reemplazado por -S-. Sin embargo, si la interacción del medicamento con la molØcula biológica objetivo se realiza por medio de puentes de hidrógeno en la sección especIfica de la molØcula que es modificada, este tipo de reemplazos podrIa conducir a una disminución significativa de la actividad.

Para ilustrar este hecho me permito referirme a compuestos probados como inhibidores de neuropeptidasa neutral (NEP 24.11)11, los cuales son mostrados en la siguiente figura. El solo hecho de reemplazar el grupo amina original por un puente Øter disminuye ligeramente la actividad, ain cuando ambos âtomos son polares y poseen electrones desapareados que pueden estar disponibles para una interacción con el hidrógeno. Por otro lado la disminución en la actividad es aün mâs notable cuando se sustituye el grupo amino por un puente metileno, el cual claramente no puede formar puentes de hidrógeno, conduciendo a una disminución significativa de la actividad (casi mil veces menos con

’° Thornber, C. W. "Isosterism and Molecular modification in drug design" Chem. Soc. Rev. 1979, 8, 563-580.

" Kubinyi, Hugo, "Drug Design Course" Lecture 5, "Hydrogen Bonds and Biological Activities", Sao Paulo 2002. http://www.kubinyi.de/

11

LLOR-EDA

CAMACHO&cO
Abogados

respecto a -NH2- y 100 veces con respecto a -0-). El mismo comportamiento se observa si se sustituye el puente Øter por uno de tioØter, toda vez que el Ætomo deazufre a pesar de ser del mismo grupo en la tabla periódica que el oxIgeno, no forma puentes de hidrógeno (razón por la cual el metanotiol es un gas a temperatura ambiente y el metanol es un lIquido).

0
II

(HO)2P,X...,L,,.COOH IM

a, X= -NH- IC 1.6 nM
b, X= -O- lC = 10 nM
c, X = -CH2- IC50 = 1 000 nM
d, X = -S- lC = 800 nM

Otro ejemplo lo constituyen ciertos Inhibidores de trombina’2 enseæados en la siguiente figura. Se ha establecido que la interacción del inhibidor con la glicina 216 de la trombina es de crucial importancia para la actividad. Si se impide esta interacción, eliminando por ejemplo los hidrógenos disponibles para el acercamiento con el carbonilo de la glicina, la actividad disminuye mâs de 10 veces.

Pro Ui

II

H3C 1j1CHO
0 0

0 N H
H2NNH

GIy-216

X = -NH- lC50 = 9 ng/ml
 sX = -0- Ic50 = 130 nglml
X = -CH2- IC50 = 70 ng/mI

Es entonces evidente que un reemplazo isostØrico puede funcionar como bioisostØrico para un sistema pero no necesariamente para otro, toda vez que dependerÆ claramente del papel que desempeæe esa sección estructural en la interacción del medicamento con su molØcula biológica objetivo.

12 Ibid.

12

LLOR-EDA

CAMACHOcO.
Abogados

Este hecho es aiin mâs claro en los reemplazos bioisostØricos del grupo amido. A pesar de que gran nümero de reemplazos para dicho grupo han sido reportados, especialmente cuando se buscan anâlogos no peptIdicos, muchos de estos reemplazos no resultan adecuados para ciertos sistemas.

Por ejemplo, dentro de la investigación sobre nuevos Inhibidores de Acil CoA13, se ha encontrado que el reemplazo del grupo amido (-NH2-C(0)) por -CH2-NH-, un bioisóstero ampliamente reportado, reduce mâs de 2000 veces la actividad del compuesto, tal como se observa en la siguiente figura:

OCH

N

,k\2)1

T(CH H I

/ H3C(H2C)7 / H3CO
/

\OCH3
\/

1050= >IOOp.M IC0= 0.044 iM

(CH2)7CH3

AsI mismo, en la büsqueda de moduladores del neurotransmisor GABA, se ha establecido que "el Øxito de las modificaciones bioisostØricas en el desarrollo de agonistas de GABA depende de la habilidad de estos receptores de tolerar las modificaciones bioisostØricas. Modificaclones estructurales menores en estas mo/ecu/as agonistas frecuenternente han resultado en una marcada o completa pØrdida de la actividad"14.

De esta forma, los reemplazos isostØricos (o atin bioisostØricos) no necesariamente mantienen la actividad del compuesto resultante, lo que implica que la persona versada en la materia ain conociendo los reemplazos biolsostØricos mâs comunes no podrIa tener certeza de que al modificar una molØcula de esta forma tendrIa un compuesto al menos con la misma actividad que el original.

Incluso, reemplazos isostØricos pueden proporcionar compuestos con actividad antagonista del compuesto original, tal como lo establece Korolkovas:.. estas sustituciones conducen no ünicarnente a productos cuya acción es idØntica a la de los cornpuestos tornados como modelo, sino a antagonistas tarnbiØn. Muchos ejernp/os pueden ser citados de equivalentes de productos natura/es, parametabolitos, paravitarninas, parahormonas y mirnØticos, asI

13 Roark, H. W., et al J. Med. Chem. 1993, 36, 1662-1668.
14 Patani, G. LaVoie, E. "Bloisosterism: A rational approach in Drug Design" Chem. Rev. 1996, 96, 3147-3176. pâgina 3164.

13

LLOR-EDA
CAMACHO&.
Abogados

como sus antagonistas especIficos, antimetabolitos, antivitaminas, antihormonas y IIticos desarrollados aplicando el concepto de isosterismo."15

Un ejemplo de esto lo constituye la naloxona, un fârmaco antagonista de los receptores opioides, muy usado en el tratamiento de la intoxicación aguda por opiâceos. Tal como se aprecia en la figura, la diferencia estructural entre la naloxona y la morfina es ünicamente el replazo del grupo metilo por un propileno:

HO

HO

Naloxona Morfina

De esta forma, aün cuando un reemplazo estructural haya sido ampliamente probado y reportado como biolsostØrico puede no necesariamente ser satisfactorio. Esto es de igual manera evidente en ciertos Inhibidores de proteasa HVI-1’6 (figura siguiente). A pesar de que el reemplazo del grupo NH2- por el grupo OH- es corrientemente usado para obtener bioisósteros, al realizar este cambio en dichos inhibidores de proteasa la actividad del compuesto disminuye casi 30 veces.

0

(HC

AG1256

K, (nM) = 17

AG1273

K, (nM) = 500

15 Korolkovas, Adrejus "Essential of Medicinal Chemistry" 2nd edition, Jhon Wiley & Sons, New York, 1988, pâgina 82.
16 Kalish, V, et al Bioorg.and Med. Chem. Lett. 1995, 5, 722-732

14

LLOR-EDA)i’
CAMACHO&
Abogados:-

Ahora bien, tomando en consideración todo lo expuesto hasta el momento como marco de referencia para el anÆlisis del caso que nos compete, me permito plantear el siguiente interrogante:

Cómo podrIa estar segura Ia persona versada en Ia materia que all reemplazar un grupo heteroaromÆtico bicIclico fusionado quecomprende dos anillos aromÆticos por un grupo heteroarilo bicIclico fusionado con un ünico anillo aromÆtico, obtendrIa molØculas (itiles como inhibidoras de las enzimas 3-lactamasa?

En respuesta a lo anterior, me permito seæalar que NO es posible que una persona medianamente versada en Ia materia pueda tener certeza de las repercusiones a nivel farmacológico de cualquier cambio estructural en una molØcula, toda vez que si bien los reemplazos bioisostØricos conocidos en el estado del arte pueden ser aplicables en algunos sistemas, su uso no puede extrapolarse de manera alguna para cualquier pareja medicamento/molØcula biológica, toda vez que existe una innumerable cantidad de factores que afectan el resultado final.

d) Evidencias del estudio de patentabilidad tipo "hindsight" realizado por el

Seæor examinador

Visto lo anterior me permito manifestar que la decision de esa Superintendencia de negar el privilegio de patente para la solicitud en cuestión es una clara consecuencia de que el seæor Examinador no enfocó el anÆlisis de patentabilidad realizado en el momento en que el solicitante planteó el problema (obtención de medicamentos con actividad inhibitoria de 3-lactamasas de ampllo espectro), sino que se enfocó en la solución dada al problema planteado, razón por la cual debe resultarle obvio y/o lógico todo lo revelado en la presente solicitud de patente, sin darle mayor importancia a la capacidad inventiva del solicitante para lograr Ilegar a la solución del problema planteado, toda vez que, tal y como se ha planteado previamente en el presente recurso, hasta el momento no existIa ningün tipo de información que indicara o sugiriera que los compuestos 6-aiquiliden-penems bicIclicos revelados en la presente invención tuvieran un efecto inhibitorio de 3-lactamasas eficaz.

En efecto, a partir del anÆlisis de patentabilidad realizado por el seæor Examinador es evidente que su argumentación con respecto al nivel inventivo de la presente invención es el resultado de un anâlisis del tipo "hindsight" (tØrmino con el cual se le conoce ampliamente a Øste tipo de anÆlisisen el campo de la propiedad industrial). Sin embargo, como se ha expuesto en reiteradas ocasiones ante ese Despacho, Øste tipo de anÆlisis no es permitido como mecanismo para desvirtuar el concepto de altura inventiva de una solicitud de patente.

15

LLOR-EDA

CAMACHO&cO
Abogados

De hecho, dicha equivocada forma de evaluación de una invención es contemplada en el Manual Andino de Patentes, cuando se establece que: "Se debe tener en cuenta que la bósqueda de anterioridades se efectOa a posterior!, tomando como punto de part/da la misma invención. Por /0 tanto, el examinador debe realizar el esfuerzo intelectual de co/ocarse en la situación que ha ten/do que afrontar el tØcnico con conoc/m/entos med/os en la materia en un momento en que la invenc/ón no era conoc/da, es decir antes de ía /nvenc/6n"17, razón por la cual es claro que la Comunidad Andina manifiesta el mismo sentir anteriormente expuesto con respecto a la forma incorrecta de evaluar el nivel inventivo de una solicitud con base en este tipo de anthlisis.

Para corroborar lo anterior, me permito analizar una vez mâs la afirmación realizada por ese Despacho en la pÆgina6 de la Resolución No. 66597:

"...1a d/ferenc/a ind/cada por el so//c/tante consistente en que "en la solicitud un grupo puede ser aromÆt/co y otro no", no es mÆs que un caso de isosterismo que cua/qu/er tØcn/co med/anamente versado en la materia conoce..."

Por supuesto que los compuestos divulgados en Ia solicitud denegada son isósteros de aquellos divulgados en Dl, es mÆs, es claro que dichos compuestos tambiØn son bioisósteros entre si, pero lo que no estÆ teniendo en cuenta ese Despacho es que tal relación NO era conocida antes de que ci solicitante revelara su invención, pues Ia actividad de los compuestos revelados en la solicitud denegada como inhibidores de 3-lactamasa NO era enseæada y TAMPOCO sugerida por el arte previo, y ninguna persona realmente experta habrIa podido predecir y/o asegurar que las modificaciones estructurales necesarias para Ilegar a dichos compuestos a partir de aquellos divulgados en Dl permitirIan obtener molØculas farmacológicamente activas que actüen como inhibidores de 3-lactamasas de amplio espectro.

En otras palabras, me permito indicar que tal afirmación solo puede realizarse conociendo de antemano la presente invención, es decir, la Cinica forma de asegurar que los compuestos objeto de la presente solicitud son bioisósteros de aquellos de Dl es conociendo que dichos compuestos de la invenciOn efectivamente tienen la misma actividad biológica.

En consecuencia, es claro que el Seæor Examinador no tuvo en cuenta la imperiosa necesidad que existe de que el examen de patentabilidad que se Ileve a cabo para evaluar una solicitud, se realice haciendo el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación afrontada por el tØcnico con conocimientos medios en la materia antes de que el solicitante

17 Ibid. pÆgina 4, verpªgina 78.

wo

LLOR-EDA

CAMACHO&°.
Abogados ,..j)

de la presente invencion diera a conocer sus sorprendentes y ventajosos hallazgos /
tØcnicos.

Finalmente, con base en lo planteado hasta el momento en el presente recurso me permito manifestar ante ese Despacho que la materia tØcnica revelada en la solicitud de patente en cuestión presenta un inequIvoco carÆcter inventivo con respecto a las enseæanzas del documento Dl, razón por la cual cumple a cabalidad con los requisitos de patentabilidad estipulados en el artIculo 18 de la Decision Andina 486 de 2000.

3) ResDuesta a los arumentos Dresentados en la Resolución imDuanada.

De conformidad con los anteriores argumentos, me permito seæalar ante ese Despacho que las afirmaciones presentadas en la Resolución impugnada carecen de toda relevancia para desvirtuar la altura inventiva de la presente solicitud, tal como me permito seæalara continuación:

> En la Resolución nümero 66597 de la SIC se afirma que: "...dicha act/v/dad no resulta relevante comparada con la anterioridad, ya que tanto solicitud como anterior/dad tienen propiedades inhibitor/as /3-lactamasas equivalentes pues no muestran n/nguna superioridad contra el E Co/i, que es el microorganismo para el cual tanto el fÆrmaco de la solicitud (4 pg/mI en conjunto con piperaci/ina) como el de la anterior/dad (5 pg/mI en conjunto con amoxicilina) tiene mayor capacidad inhibitoria minima".

En respuesta a lo anterior me permito reiterar ante ese Despacho que la legislación vigente establece que algo inventivo es todo aquello que no sea obvio o no pueda ser derivado de manera evidente a partir de las anterioridades mâs cercanas, mas no define que el nivel inventivo de una solicitud de patente depende de la existencia de una ventaja tØcnica sobre 10 ya conocido en el estado de la tØcnica.

Pese a lo anterior, el seæor Examinador sostiene de manera equivocada que el nivel inventivo de los compuestos revelados en la solicitud de patente en cuestión depende de las ventajas tØcnicas que muestren tales compuestos frente a aquellos divulgados en el estado del arte, desconociendo completamente el aporte tØcnico realizado por el solicitante al revelar una serie de compuestos quImicos no conocidos en el estado de la tØcnica anterior y que presentan una actividad biológica eficaz como inhibidores de las enzimas - lactamasas, tal y como ha sido demostrado mediante los resultados experimentales divulgados por el solicitante en la descripción de la solicitud.

Visto lo anterior y de conformidad con lo establecido en el manual Andino de Patentes, considero pertinente seæalarque la pregunta a contestar por parte del Examinador es si

17

LLOR-EDA
CAMACHOO.C

Abogados

teniendo en cuenta el estado de la tØcnica en su conjunto existe alguna indicación que lleve a la persona versada en la materia a modificar o adaptar el estado de la tØcnica mÆs cercano para resolver el problema tØcnico, de tal forma que Ilegue a un resultado que estuviera incluido en el tenor de las reivindicaciones bajo anÆlisis.

Con respecto a esto, al no existir dentro del documento Dl alguna indicación que Ileve a modificar los compuestos allI revelados de la forma especIfica que habria que hacerlo para obtener los compuestos de la invención, dicho documento Dl no puede afectar el nivel inventivo de la solicitud en estudio.

"De otro lado, en la Resolución impugnada se afirma que: "Se tiene que el tØcnico
medio realiza corno tarea rutinaria en el laboratorio una serie de estrategias genera/es
de sIntesis quImica para man/pu/ar /a actividad biológica de los compuestos. En el caso particular, la falta de nive/ inventivo deviene del hecho que entre los compuestos _, reivindicados y Dl no existen diferencias re/evantes en cuanto a sus estructuras quImicas mÆsal/a de un parØmetro de aromatic/dad en un an//lo que podrIa o no podrIa prevalecer y que no imp/ica una var/ac/on de actividad bio/óg/ca inesperada o superior.
Por demÆs, contrar/o a /0 afirmado por el sol/citante las estrategias de sIntes/s para su obtención son las usadas comÆnmente enel campo de la tØcnica".

En respuesta a lo anterior y de conformidad con las enseæanzas encontradas en el estado del arte con respecto a las tØcnicas para el desarrollo de nuevas entidades qulmicas con actividad terapØutica, me permito aclarar ante ese Despacho que no es posible realizar una generalización de los conceptos de isosterismo y bioisosterismo como Ia que ha pretendido hacer el seæorExaminador, toda vez que Si bien en qulmica farmacØutica es conocido que existen una serie de estrategias generales de sintesis qulmica que eventualmente pueden permitir la manipulación de la actividad farmacológica de un determinado compuesto activo o la obtención de nuevos compuestos derivados, para la persona medianamente versada en la materia es bien sabido que un cambio en la estructura qulmica de un compuesto puede o no resultar beneficiosa para la actividad biológica de dicho nuevo compuesto, y que incluso cualquier cambio en la estructura de una molØcula puede dar origen a una estructura con propiedades totalmente distintas a las que presente la molØcula sin modificar.

III. CONCLUSIONES

Con base en los argumentos tØcnicos mostrados previamente, me permito manifestar ante ese Despacho que la materia revelada en la solicitud de patente en cuestión presenta un inequIvoco carÆcter inventivofrente a las enseæanzasdel documento citado en la Resolución nÆmero 66597 aquI impugnada, cumpliendo

18

LLOR-EDA ’p
CAMACHO&
Abogadose7

de esta manera con las disposiciones establecidas en el artIculo 18 de la Decision’ Andina 486 de 2000, y por lo tanto demostrando ser merecedora del privilegio de patente requerido.

En efecto, a lo largo del presente escrito se ha demostrado que la presente invención no puede de manera alguna considerarse obvia y/o evidente con respecto a las enseæanzas
del documento Dl, toda vez que las modificaciones estructurales que deben realizarse sobre los compuestos revelados en dicha anterioridad no saltan a la vista, ni se tiene certeza clara de cual serâ el resultado que se obtendrÆ despuØs derealizartos.

AsI mismo se ha demostrado que si bien el isosterismo es una herramienta ütil para el desarrollo de nuevos medicamentos, de ninguna manera constituye un manual de sIntesis orgÆnica para la predicción de los efectos farmacológicos logrados luego de la manipulación estructural de molØculas biológicamente activas.

Finalmente, en et presente escrito tambiØn se demostró que la decision de la Superintendencia de Industria y Comercio de negar el privilegio de patente para la solicitud en cuestiOn es una clara consecuencia de que el seæor Examinador no enfocó el anÆlisis de patentabilidad realizado en el momento en que el solicitante planteO el problema (obtención de medicamentos inhibidores de 3-lactamasa eficaces), sino que se enfocó en la solución dada at problema planteado, razón por la cual debe resultarle obvio y/o lOgico todo lo revelado en la presente solicitud de patente, sin darle mayor importancia a la capacidad inventiva del solicitante para lograr Ilegar a la soluciOn del problema planteado, toda vez que, tat y como se ha planteado previamente en el presente recurso, hasta el momento no existIa ningcin tipo de información que indicara o sugiriera que los compuestos 6-alquiliden-penems bicIclicos revelados en la presente invención tuvieran actividad como inhibidores de 3-lactamasa.

En consecuencia y en aras de restablecer los derechos vulnerados at solicitante, tal y como fue explicado a to largo del presente escrito, atentamente solicito a ese Despacho considerar los argumentos expuestos anteriormente y revocar en su totalidad la ResoluciOn No. 66597.

Finalmente me permito recordarte a este Despacho que el documento que acredita mi calidad de representante legal en BogotØ para asuntos relativos a la Propiedad Industrial de la sociedad peticionaria, fue presentado ante dicha entidad con mi memorial de 13 de Diciembre de 2004.

1’

’N

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogota, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

Mi direccion es Calle 72 No 5-83, Piso 60, Bogota D.C., Colombia

Del SeæorSuperintendente,

1??I(A (??QREqDR)ICAURTE

NOTARIA 41 DEl. CIRCIJLO DE BOGOTA D.C. DEkRTAMENT0 DE CUNDINAMARCA
REPUBLJCA DE COLOMBIA

El NoIwlo 41 del crctjk do Bogota, da to do quo cornparecio
identfficada (o)

profeslonaJ do abogadc \-. Consejo Superior do la Judicatura, quien autentica la thma puesta por ella

(e1) mismo en este eecrfto.

(Art. 84 C. P. C Decreto. 2282/89 mod. 38)

Bogota

r
- -’\CtRCUL0
GADE

I’
NOTA41 EN PRO

n

10

T. P. 53.215

20

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

Exp. N° 04-108099

En respuesta al recurso de reposicion al concepto tØcnico N° 3582, se conceptüa lo siguiente:

1. Documentos estudiados:

Se tuvo en cuenta el recurso de reposiciOn de los folios 319-328, el capitulo descriptivo de los folios 41-175 y el capitulo reivindicatorio presentado en los folios 297-303

2. Objeto de la invenciôn

Titulo de la solicitud: "6-alquiliden-penems como inhibidores de beta-lactamasas".

SegUn las reivindicaciones 1-23 se refiere a compuesto derivados de 6-alquiliden-penems, composiciones que los contienen y su procedimiento de sintesis.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de mÆs compuestos inhibidores de beta lactamasas

Para solucionar este problema tØcnico la solicitud en estudio proporciona los compuestos de la presente solicitud.

Clasificación Internacional de Patentes A 61 K 31/431

3. Respuesta a los argumentos del solicitante

3.1. El seæorrecurrente afirma lo siguiente:"... mientras Dl divulga compuestos que comprenden un grupo heteroaromÆticobiciclico fusionado conformado por dos anhllos aromÆticos,loscompuestos de la presente invención se caracterizan por presentar un grupo heteroarilo biciclico fusionado en donde Unicamente uno de dichos anillos es aromÆtico..es completamente claro que dicha anterioridad no enseæay tampoco sugiere la realizaciôn de las modificaciones... para obtener los compuestos de la solicitud...tampoco enseæa o sugiere que... presenten actividad como inhibidores de beta-lactamasa... Consecuentemente... Dl no puede afectar el nivel inventivo de la presente solicitud" (folios 319-322)

En respuesta a los argumentos del solicitante, se le aclara que, al contrario de lo afirmado P01 el solicitante, Dl si sugiere los compuestos de la presente solicitud, debido a que ya ensenaba que deberia haber una estructura biciclica fusionada para mantener la actividad inhibidora de beta-lactamasa, que es lo que pasa con los compuestos que se pretenden proteger, lo que entra en evaluaciôn es comprobar si al cambiar el tipo de alguno de esos

3)0
anillos fusionados, es decir cambiar dos anhllos aromÆticos poruno aromÆticoy uno 4ue 1) no lo es, va a presentar un efecto diferente 0 mejorado respecto a lo conocido en el estado
de la tØcnica; al hacer dicha evaluaciOn, se comprueba que los compuestos reivindicados
no cambian su actividad farmacolOgica, ni presentan una mejora en dicha actividad farmacologica al comparar la actividad inhibidora de beta-lactamasa con aquella reportada
en Dl. En conclusion Dl ya ensenaba la estructura y el efecto farmacolôgico que se podrIa obtener si un tØcnico medio tomara las enseæanzasde dicho documento para sintetizar los compuestos de la presente solicitud, afectando el nivel inventivo de la misma.

3.2. El solicitante continUa: "...no es posible realizar una generalizaciOn de los conceptos de isosterismo y bioisosterismo...toda vez que... es bien sabido que un cambio en la estructura quimica de un compuesto puede o no resultar beneficiosa para la actividad biolOgica de dicho compuesto (a continuaciOn se presentan definiciones de isosterismo y bioisosterismo y enuncia ciertas consideraciones y ejemplos sobre el tema)...tomando en consideraciôn todo lo expuesto,cOmo podria estar segura la persona versada en la materia que al reemplazar... obtendrIa molØculas Utiles como inhibidoras de las enzimas beta-lactamasa?...me permito senalar que NO es posible..." (folios 323-326)

Respecto a este punto, se le aclara al solicitante que si bien la exposiciOn hecha por el solicitante sobre isosterismo y bioisosterismo es clara, falla en demostrar que dichas excepciones al isosterismo que detalla se relacionen con el tipo de molØculas que se estÆn estudiando, puesto que el solicitante muestra ejemplos de inhibidores de neuropeptidasa, inhibidores de trombina, inhibidores de Acil-CoA, la naloxona e inhibidores de proteasa VIH, todos con estructuras y actividades muy diferentes a los compuestos en estudio, que no desvirtUan el argumento dicho por esta oficina, el cual dice claramente que la modificación hecha por el solicitante se trata de un isostero, es decir un grupo qulmico que puede ser considerado como equivalente en tamaflo y comportamiento a aquel grupo revelado en Dl y que hace parte de una estrategia general en smntesis para obtener derivados de un determinado compuesto qulmico conocido, tal como ocurre con los compuestos de la presente solicitud.

3.3. El solicitante afirma: "...es evidente que su argumentaciOn son respecto al nivel inventivo de la presente solicitud es el resultado de un anÆlisis del tipo "hindsight".., a posteriori... por supuesto que los compuestos divulgados en la solicitud son isosteros de aquellos revelados en Dl...10 que no estÆ teniendo en cuenta ese Despacho es que tal relaciôn no era conocida..." (folios 326-327)

Se le aclara al solicitante que no se realizO un anÆlisis a posteriori dela solicitud, puesto que a lo largo del estudio se ha ido demostrando que Dl ya ensenaba compuestos muy similares que presentan la misma actividad farmacolOgica, es decir, el estado de la tØcnica ya ensenaba de manera evidente a obtener los compuestos reivindicados mediante modificaciones rutinarias con la expectativa de que Østos tambiØn tuvieran una actividad inhibidora de beta-lactamasas; como el solicitante no pudo demostrar que las modificaciones propuestas presentaban un efecto mejorado o sorprendente, no es posible reconocer nivel inventivo a unos compuestos que son obvios para una persona versada en la materia.

3.4. El solicitante afirma: "...el seæor examinador sostiene de manera equivocadaque el nivel inventivo de los compuestos revelados en la solicitud de patente en cuestiOn depende las ventajas tØcnicas... frente a aquØllos divulgados en el estado del arte..." Finalmente termina insistiendo "no es posible la generalización de los conceptos de isosterismo y bioisosterismo..." (folios 327-329)

Tal como se ha ido reiterando, se insiste que la Unica manera de mostrar nivel inventivo

J

/21

para este caso es mediante evidencia prÆctica quedemuestre que las modificaciones obvias que se realizaron, presenten un efecto superior o sorprendente, puesto que el estado del arte ya ensenaba compuestos muy similares que presentaban el mismo efecto tØcnico. Finalmente, se le reitera al solicitante 10 expuesto en el punto 3.2, en donde se argumenta que los ejemplos adjuntados por el solicitante no son relevantes para desvirtuar Ia dicho por este Despacho respecto a isosterismo, pues se relacionan con compuestos muy diferentes que presentan actividades farmacolôgicas muy distintas a los compuestos de la presente solicitud.

Teniendo en cuenta los argumentos arriba explicados:

- Se ratifica que el contenido de las reivindicaciones 1-23 (folios 297-303) de la presente solicitud no tiene nivel inventivo y se recomienda NEGAR el privilegio solicitado para dichas reivindicaciones.

CONCEPTO TECNICO EXAMINADOR TECNICO NUmero 1439 Directora de Nuevas Codigo 202024 Creaciones

04108099
PCT/US03/1 3428
60/377,052

Th

27/10/2004
30/04/03
01/05/02

400
C07D4991897; A61K31/43; A61K31/431; A61K31/4365; A61K31/437; A61K3114985; A61K31/5383; A61K31/542; A61P31/04; A61P43/00; C07D499/88; C07D503/00; C07D519100; C07D519/06; A61K31/429; A61 K31/4353; A61 K31/4985; A61 K31/5375; A61 K31/542; A61P31/00; A61 P43/00; C07D499100; C07D503/00; C071)519/00

EP1499621 AU2003231205
RU2004135082 UA791 17
IXPA9401 0663
CN1649883
CA2483538-Pa

[tente Original WO 03/093279

1-23,33-35

ObnŒs

FeaiiI e erti _1_]1/04/2008

I