

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO			
RAD: 11-177215- -6	DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	FECHA: 2013-07-25 15:41:49	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	ACT: 519 PRESENTACION	FOLIOS: 5	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA

Asunto: Radicación: 11-177215- -6
Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 519
Oficio: 13427
Folios: 5

Patente de Invención	X			Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	X	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/US2010/040125				
Fecha de Presentación Internacional	28/06/2010				

Como resultado del examen de fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Radicado 11177215-00000	22/Diciembre/2011
Reivindicaciones:	Radicado 11177215-00000	22/Diciembre/2011
Dibujos:	Radicado 11177215-00000	22/Diciembre/2011
Prioridad:	US 61 221 708	30/Junio/2009

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque ésta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

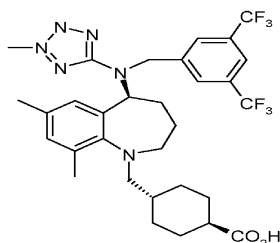
De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada.

En relación con la presente solicitud se realizó el pago de las reivindicaciones adicionales y se estudiarán las reivindicaciones de acuerdo al radicado Radicado 11177215-00000.

Título de la solicitud: "Ácido trans-4[[[3,5-Bis(trifluorometil)fenil]metil](2-metil-2H-tetrazol-5-il) amino]-2.3.4.5 tetrahidro-7,9-dimetil-1H-1-benzazepin-1-il]metil-ciclohexancarboxílico.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar compuestos de hidratos y cristales que luego de ser administrados como composiciones vía oral, presenten una alta estabilidad y biodisponibilidad mejorando así la eficacia en el tratamiento de la dislipidemia y arterioesclerosis.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una sal farmacéuticamente aceptable o una forma cristalina de Ácido trans-4[[[3,5-Bis(trifluorometil)fenil]metil](2-metil-2H-tetrazol-5-il) amino]-2.3.4.5 tetrahidro-7,9-dimetil-1H-1-benzazepin-1-il]metil-ciclohexancarboxílico, incorporada a una composición sólida administrada por vía oral para el tratamiento de la dislipidemia y arterioesclerosis, y de esta forma disminuir el riesgo de enfermedades cardíacas derivadas.



El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07D 403/12.

4. Excepción a la Patentabilidad (Art 20 D 486 literal (d))

El objeto de la reivindicación 18 no es patentable de acuerdo con el Art citado.

5. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (Art 14 y 21 D 486)

El uso de las reivindicaciones 19 a 21 no es patentable, de acuerdo con el Art 14.

6. De la solicitud de patente

Título

El título aunque corresponde con el objeto de la solicitud, se sugiere al solicitante introducir la actividad y elementos como el hidrato cristalino.

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las reivindicaciones 1-13 no son claras porque su encabezado es sobre una composición y lo que está reclamando son compuestos, se sugiere eliminar del encabezado de la reivindicación el término "composición". Las composiciones deben definirse por sus ingredientes y sus proporciones dentro de la misma.

Las Reivindicaciones 5-7 no son concisas porque repiten de forma innecesaria elementos ya definidos en la reivindicación 5; lo mismo ocurre con las reivindicaciones 15, 16 y 17.

Las reivindicaciones 22 a 24 no son concisas porque definen a R en términos de géneros funcionales. Se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización de los tipos de compuestos que han sido sintetizados ó probados, es decir, que se encuentran debidamente sustentados en la descripción. Estos son. Terc-butil, bencil y metil.

Las reivindicaciones 15-17 definen una composición farmacéutica. Esta característica se encuentra en las reivindicaciones pero no el capítulo descriptivo. Además, las composiciones deben enseñar la totalidad de sus ingredientes indicando sus proporciones.

Las reivindicaciones 3-7 y 10-13 no son claras en la definición de los polimorfos ya que de acuerdo a la guía de examen de patentabilidad sección 3.4.4.1 se indica que el patrón de difracción de rayos X en mono cristal, es la única prueba que por sí sola define al polimorfo, es decir, que es específica. Dentro de la materia reclamada en dichas reivindicaciones sólo se presentan de forma independiente picos del polimorfo derivados de las pruebas de difracción en polvo de rayos X y de NMR en estado sólido. El patrón de rayos X en polvo debe incluir al menos 20 picos que incluyan los ángulos y las intensidades. La caracterización del polimorfo debe incluir análisis de espectrofotometría Raman y métodos de análisis térmico como TGA, DTA y DSC. Se sugiere hacer las aclaraciones pertinentes.

Se requiere al solicitante hacer las aclaraciones necesarias.

7. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: junio 30 de 2009. Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	WO 2006/002342	"Compounds and Methods for Treating Dyslipidemia"	05/Enero/2006
D2	Remington Farmacia, A.R. Gennaro, 19 ed. Editorial Médica Panamericana (Libro)	"Remington Farmacia"	1995

El Documento D1⁽¹⁾ divulga compuestos para tratar las dislipidemias, la cual es la mayor fuente de riesgo de enfermedades cardiovasculares (Pág. 1, párrafo 3).

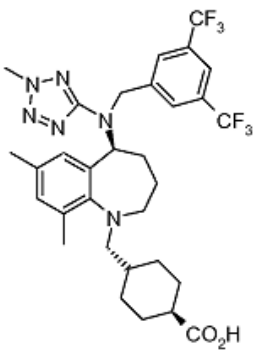
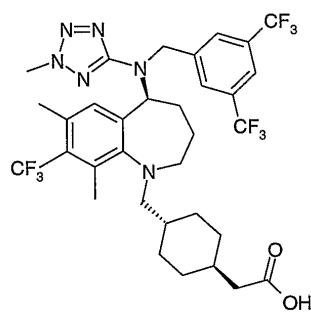
8. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel inventivo (Art18 D486)

-La reivindicación 1 consiste en un compuesto ácido *trans*-4-[[[(5S)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil](2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1*H*-1benzazepin-1-il]metil]-ciclohexancarboxílico, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo al Radicado 11177215-00000.

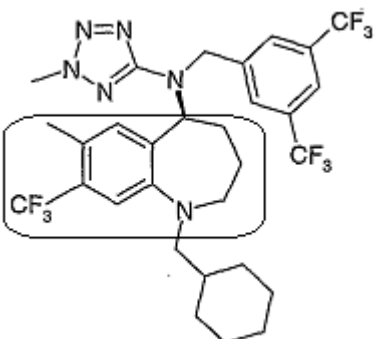
1. [http://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2006002342&recNum=191&docAn=US2005022389&queryString=EN_ALL:nmr%20AND%20PA:\(ELI%20LILLY%20AND%20COMPANY\)%20&maxRec=1668](http://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2006002342&recNum=191&docAn=US2005022389&queryString=EN_ALL:nmr%20AND%20PA:(ELI%20LILLY%20AND%20COMPANY)%20&maxRec=1668)

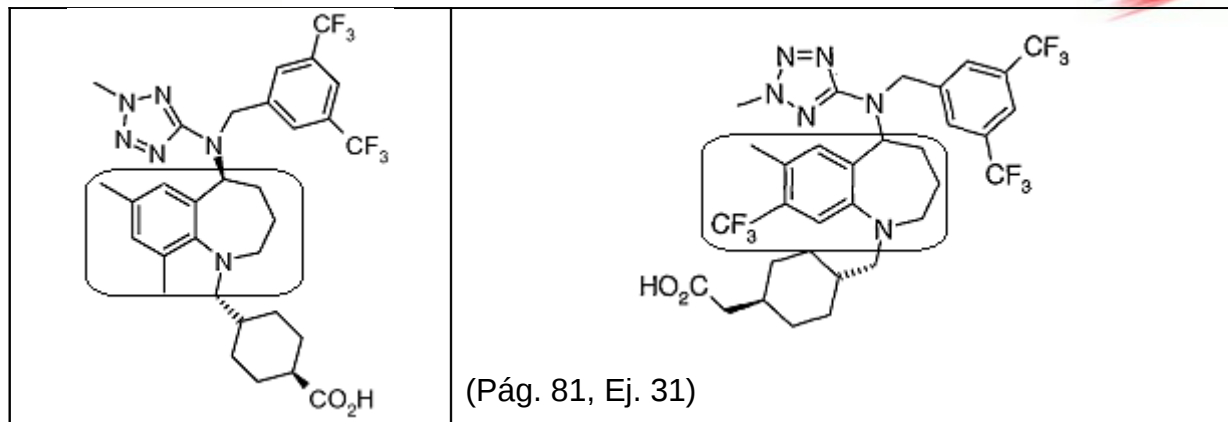
Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1
Compuesto ácido <i>trans</i>-4-[[[(5<i>S</i>)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil](2-metil-2<i>H</i>-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1<i>H</i>-1benzazepin-1-il]metil]-ciclohexancarboxílico; un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo  (Folio 89 al reverso, reivindicación 22)	Compuesto ejemplo 153, (S)-4- [-5-[(3,5-bis-trifluorometil)bencil)-(2-metil-2<i>H</i>-tetrazol-5-il)amino]-7,9-dimetil-8-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[<i>b</i>]azepin-1-ilmetil]-ciclohexil) acético acido:  (Pág. 230, ejemplo 153) Un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable (Pág. 13, segundo y cuarto párrafo)

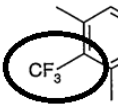
El Documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1, porque D1 divulga compuestos para tratar las dislipidemias (Pág. 1, primer párrafo).

Además, el compuesto reclamado en la reivindicación 1 ácido *trans*-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil](2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1*H*-1benzazepin-1-il]metil]-ciclohexancarboxílico, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable (Folio 86) comparte estructuralmente el núcleo representativo, el cual es 2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1*H*-1benzazepin-1-il, con compuestos definidos en el documento D1, de acuerdo a lo enseñado en el siguiente cuadro.

Características esenciales	D1
Compuesto ácido <i>trans</i>-4-[[[(5<i>S</i>)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil](2-metil-2<i>H</i>-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1<i>H</i>-1benzazepin-1-il]metil]-ciclohexancarboxílico; un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo	(S)-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(1-ciclohexilmetil-7-methyl-8-trifluoromethyl-2,3,4,5-tetrahidro-1<i>H</i>-benzo[<i>b</i>]azepin-5-il)-(2-metil-2<i>H</i>-tetrazol-5-il)-amina  (Pág. 80, Ej. 29) Ácido (4-{5-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2<i>H</i>-tetrazol-5-il)-amino]-7-metil-8-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[<i>b</i>]azepin-1-ilmetil]-cyclohexil)acético



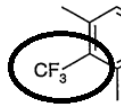
La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 del compuesto ácido *trans*-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil](2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1*H*-1benzazepin-1-il]metil]-ciclohexancarboxílico (Folio 86), y el compuesto definido en el documento D1, consiste en que el compuesto reivindicado presenta en las posiciones 7 y 9 metilos y el compuesto (153) enseñado en el documento D1 denominado ácido (S)-4-[-5-[(3,5-bis-trifluorometil)bencil)-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino]-7,9-dimetil-8-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo [b] azepin-1-ilmetil]-ciclohexil) acético, presenta un

radical  en la posición 8 del anillo 2,3,4,5-tetrahidrobenzazepino.

El efecto que logra la ausencia del grupo CF₃ en la posición 8 del anillo 2,3,4,5-tetrahidrobenzazepino, es obtener composiciones orales estables (en un ambiente ácido tal como en el estómago), solubles y biodisponibles, siendo más efectivas para tratar las enfermedades cardiovasculares (Fls. 43 - 44).

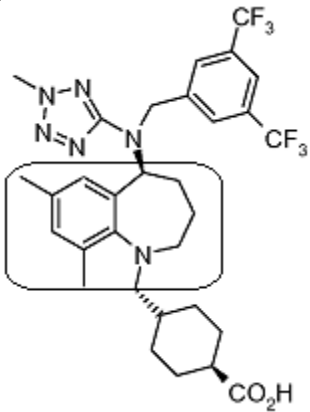
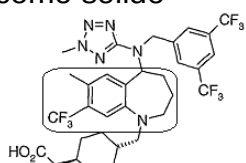
Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “¿cómo proveer compuestos alternativos que al ser administrados como composiciones vía oral, presenten una alta estabilidad y biodisponibilidad”.

El compuesto reclamado presenta una estabilidad química del ácido libre proporcionando propiedades ventajosas y exhibiendo estabilidad incrementada en medios ácidos acuosos (Fl. 81 al reverso y Fl. 82 último párrafo). En consecuencia se obtienen composiciones orales estables (en un ambiente ácido tal como en el estómago) solubles y biodisponibles, siendo más efectivas para tratar las enfermedades cardiovasculares (Fl. 43 y Fl. 44). Sin embargo los compuestos entre ellos el compuesto (153) (Pág. 230, Ej. 153) revelado en el documento D1, cuando se administra en dosis terapéuticamente efectivas, presenta un aumento de los niveles del colesterol HDL en plasma (Pág. 8 párrafo 3 y Págs. 41 y 42 Tabla No. 1); por lo que se concluye que las preparaciones farmacéuticas cuyo principio activo se encuentra en forma de hidrato, sal farmacéuticamente aceptable y solvato en formas cristalinas (Pág. 13, párrafo 2) de los compuestos definidos en el documento D1 presentan una excelente biodisponibilidad, lo cual ya fue previsto por el Estado de la Técnica.

En consecuencia, la persona del oficio al eliminar el radical  en la posición 8 del anillo 2, 3, 4, 5-tetrahidrobenzazepino (Pág. 230, Ej. 153) de acuerdo a lo divulgado en el documento D1, llegaría así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Puesto que la reivindicación dependiente 2 no menciona ninguna característica que haga nuevo al compuesto de la reivindicación 1, tampoco se puede considerar inventivas.

-La reivindicación 3 consiste en una composición que contiene compuesto ácido *trans*-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil](2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1*H*-1benzazepin-1-il]metil]-ciclohexancarboxílico caracterizada por ser una forma cristalina

Características esenciales	D1	D2
Compuesto ácido <i>trans</i>-4-[[[(5<i>S</i>)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil](2-metil-2<i>H</i>-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahydro-7,9-dimetil-1<i>H</i>-1benzazepin-1-il]metil]-ciclohexancarboxílico; un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo 	Compuesto Ácido (4-{5-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2<i>H</i>-tetrazol-5-il)-amino]-7-metil-8-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[<i>b</i>]azepin-1-ilmetil]-cyclohexil)acético como sólido  (Pág. 81, Ej. 31)	Enseña que el fenómeno de polimorfismo (formas cristalinas) es la capacidad de cualquier elemento o compuesto para cristalizar en más de un sistema cristalino y es un trabajo habitual en el campo de pre-formulación farmacéutico.
Configuración de difracción en polvo de Rayos X presenta líneas en $d=1,54056 \text{ \AA}$	No menciona	Enseña que la caracterización de formas cristalinas para un mismo compuesto por medio del patrón de difracción de rayos X es un método convencional

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 3 porque en el caso del documento D1 divulga compuestos para tratar las dislipidemias (Pág. 1, primer párrafo).

La diferencia entre la invención definida en las reivindicación 3 y el compuesto divulgado en el documento D1, consiste en que el compuesto reclamado revela su difractograma de rayos X en polvo mientras que el segundo no define difractogramas de rayos X en polvo.

El efecto técnico que logra proporcionar diferentes formas polimórficas del compuesto ácido *trans*-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil](2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahydro-7,9-dimetil-1*H*-1benzazepin-1-il]metil]-ciclohexancarboxílico consiste en aumentar sus propiedades fisicoquímicas tales como la estabilidad.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo obtener diferentes formas cristalinas del compuesto ácido *trans*-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil](2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahydro-7,9-dimetil-1*H*-1benzazepin-1-il]metil]-ciclohexancarboxílico con distintas propiedades fisicoquímicas tales como la estabilidad.

Aunque la solicitante presenta en la tabla 6 (Fl. 76), datos de comparación de estabilidad química, estos no enseñan el comportamiento biológico de las formas polimórficas reclamadas, por ende no es posible determinar un efecto técnico superior respecto al compuesto del estado de la técnica cercano.

Por lo anterior, esta evidencia técnica no permite comprobar la solución al problema técnico objetivo planteado en la solicitud porque no se realiza una comparación técnica que pueda ser reproducido por la persona del oficio versada en la materia.

Por lo tanto se puede concluir que no existe un efecto técnico probado, porque no se demuestra las ventajas relacionadas con la formas cristalinas del compuesto ácido *trans*-4-[[[(5S)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil](2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1*H*-1benzazepin-1-il]metil]-ciclohexancarboxílico reclamadas en la actual solicitud, con respecto a la forma sólida del compuesto divulgado en el documento D1.

De tal manera que la solución al problema técnico planteado por la invención reclamada se considera obvia porque el documento D2, ya divulga que las diferentes formas cristalinas para un mismo compuesto difieren en sus propiedades fisicoquímicas tales como la solubilidad, estabilidad, velocidad de disolución, higroscopicidad, biodisponibilidad entre otras, y es además una práctica habitual en estudios de preformulación dentro de los cuales se incluyen rigurosos trabajos para determinar su presencia en los medicamentos con el fin de evitar su inestabilidad o falta de efectividad. Dentro de estos estudios, se investiga habitualmente (i) la cantidad de polimorfos que existen, (ii) el grado relativo de estabilidad de los diversos polimorfos, (iii) las gamas de estabilidad térmica de cada polimorfo, (iv) solubilidades, (v) método de preparación de cada forma, (vi) efecto de la micronización o tableteo e interacción con los componentes de la formulación (Fl. 129, Pág. 1913 ambas columnas), y una vez establecido que el compuesto (en este caso aplicable al compuesto ácido *trans*-4-[[[(5S)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil](2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1*H*-1benzazepin-1-il]metil]-ciclohexancarboxílico) presenta polimorfismo, existen procedimientos con los cuales el preformulador puede preparar las diversas formas en cantidades más grandes para su evaluación adicional y adecuarlas para incorporar en las formas posológicas (Fl 131, Pág. 1915 Col. de la izquierda).

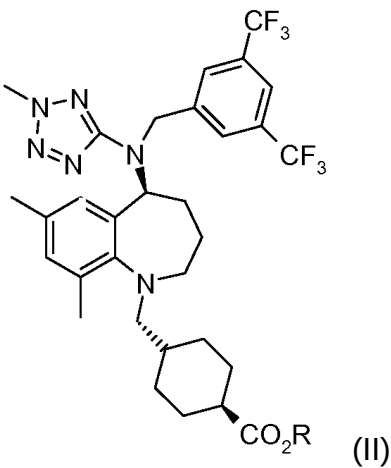
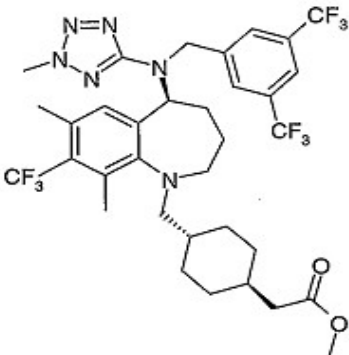
También es conocido en el campo técnico que los polimorfos son diferentes arreglos estructurales dentro de un cristal de una misma molécula o sustancia, por lo tanto una persona del oficio normalmente versada en la materia, conociendo que en documento D1 se divulga una forma sólida del ácido Ácido (4-{5-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-amino]-7-metil-8-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-ilmetil]-cyclohexil)acético y que en el documento D2 se conoce que el fenómeno de polimorfismo se da ampliamente en los medicamentos de uso farmacéutico, esta persona se encontraría motivada a utilizar métodos como los revelados en el documento D2 para identificar las formas polimórficas de la molécula en cuestión, que además pueden ser analizadas por métodos de cristalografía conocidos. De tal manera, no es posible concluir que la identificación de las formas polimórficas reclamadas en la actual solicitud envuelvan actividad inventiva, como quiera que la molécula misma se puede derivar del compuesto definido en el documento D1; es decir, la identificación de las formas cristalinas reclamadas y caracterizadas mediante la técnica de DRX, no representa un avance técnico real y tampoco un salto cualitativo a la regla técnica porque el efecto asociado no fue demostrado en la descripción de la solicitud, comoquiera que no se encontró alguna prueba o ensayo que permitiera determinar las ventajas reales de las formas ácido *trans*-4-[[[(5S)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil](2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1*H*-1benzazepin-1-il]metil]-ciclohexancarboxílico con respecto a la forma sólida del compuesto conocido en el documento D1.

En consecuencia, una persona del oficio normalmente versada en la materia, encontraría la sugerencia o motivación suficiente aplicando los métodos y conocimientos que se tiene sobre el polimorfismo revelados en el documento D2, a la forma sólida Ácido (4-{5-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-amino]-7-metil-8-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-ilmetil]-cyclohexil)acético divulgado en el documento D1, con el fin de determinar la existencia de las formas cristalinas del compuesto reclamado.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 4-17 no mencionan características técnicas esenciales del compuesto, tampoco se pueden considerar inventivas.

-La reivindicación 22 consiste en un método para preparar el compuesto ácido *trans*-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil](2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1*H*-1benzazepin-1-il]metil]-ciclohexancarboxílico caracterizado por la des-esterificación de un compuesto de fórmula (II), (Folio 89).

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1
Método para preparar el compuesto ácido <i>trans</i>-4-[[[(5<i>S</i>)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil](2-metil-2<i>H</i>-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1<i>H</i>-1benzazepin-1-il]metil]-ciclohexancarboxílico caracterizado por la des-esterificación de un compuesto de fórmula (II), caracterizado por el método comprende des-esterificar un compuesto de fórmula (II):  (II)	Método para preparar el compuesto (S)-4- [-5-[(3,5-bis-trifluorometil)bencil)-(2-metil-2<i>H</i>-tetrazol-5-il)amino]-7,9-dimetil-8-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-ilmetil]-ciclohexil) acético acid, caracterizado por el método de des-esterificación del compuesto:  (Pág. 230, ejemplo 153, compuesto de la etapas 1 y 2) Para obtener el compuesto (153)

El Documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1, porque D1 divulga compuestos para tratar las dislipidemias (Pág. 1, primer párrafo).

La diferencia entre el proceso definido en la reivindicación 22 para obtener el compuesto de fórmula (I) que corresponde al compuesto ácido *trans*-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil](2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1*H*-1benzazepin-1-il]metil]-ciclohexancarboxílico (Folio 86) y el proceso de obtención de compuesto 153 de D1 consiste en que el compuesto que se encuentra en la etapa 1 de D1 se presenta como un éster en la primera etapa, para luego en la segunda etapa convertirse en el compuesto 153, el cual comparte estructuralmente el núcleo representativo del compuesto que se quiere obtener a través de este proceso.

El efecto que logra la presencia en la primera etapa de un éster y posteriormente la des-esterificación del mismo en la segunda etapa, es la de obtener un compuesto que permita obtener composiciones orales estables (en un ambiente ácido tal como en el estómago), solubles y biodisponibles, siendo más efectivas para tratar las enfermedades cardiovasculares (Fls. 43 y 44).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar un proceso de obtención para alcanzar compuestos alternativos”.

El proceso reclamado para obtener un compuesto ácido *trans*-4-[[[(5*S*)-5-[[[3,5-

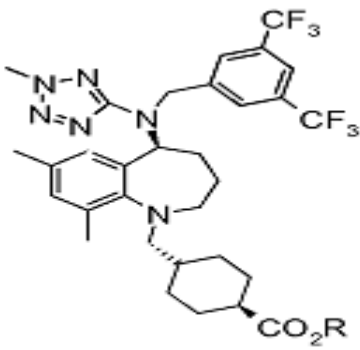
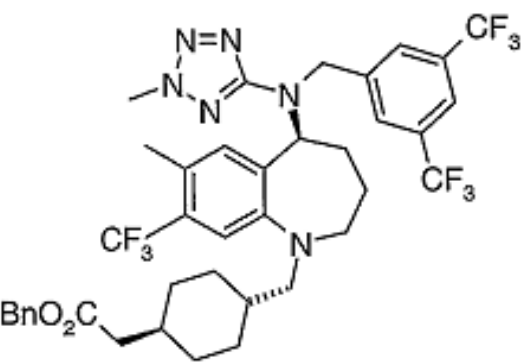
bis(trifluorometil)fenil]metil](2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino]-2,3,4,5-tetrahidro-7,9-dimetil-1*H*-1benzazepin-1-il]metil]-ciclohexancarboxílico, presenta una estabilidad química como térmica del ácido libre, exhibir suficiente solubilidad para fácil administración y formulación y mantener suficiente actividad; además exhibir una biodisponibilidad alta (Fl.49 líneas 9 a 17). Sin embargo el proceso para obtener los compuestos entre ellos el compuesto (153) (Pág. 230, ejemplo 153) revelado en D1, presentan alta biodisponibilidad ya que presentan un aumento del nivel del plasma de colesterol HDL (Pág. 8 párrafo 3 y Págs. 41 y 42 Tabla No. 1); por lo que se concluye que el proceso de obtención de los compuestos de D1 para ser administrados a través de preparaciones farmacéuticas cuyo principio activo se encuentra en forma de hidratos, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos en formas cristalinas (Pág. 13, párrafo 2) de los compuestos de D1, presentan una excelente biodisponibilidad, lo cual ya fue previsto por el Estado de la Técnica.

En consecuencia, la persona del oficio al usar en la primera etapa un éster protegido en el compuesto del paso 1 para luego en la segunda etapa convertirse en el compuesto 153, el cual comparte estructuralmente el núcleo representativo del compuesto que se quiere obtener (Págs. 230 etapa 1 y 231 etapa 2) divulgado en el documento D1, podrá llegar así al compuesto y composición de la solicitud, con la expectativa razonable de alcanzar la excelente biodisponibilidad alcanzada por esta clase de compuestos.

Puesto que la reivindicación dependiente 23 no menciona características técnicas esenciales del método de obtención para llegar al compuesto de fórmula (I), tampoco se puede considerar inventiva.

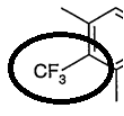
-La reivindicación 24 consiste en un compuesto caracterizado porque presenta una estructura de fórmula (II) (Folio 90).

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1
Compuesto que tiene la siguiente estructura:  II Donde: R= alquilo C1-4	Compuesto que tiene la siguiente estructura:  (Pág. 82, línea 1)

El Documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1, porque D1 divulga compuestos para tratar las dislipidemias (Pág. 1, primer párrafo).

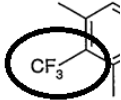
La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 24 del compuesto de fórmula (II) (Folio 90), y el compuesto de D1, consiste en que el compuesto reivindicado presenta en las posiciones 7 y 9 metilos y el compuesto (Pág. 82, línea 1) de D1, presenta un radical

adicional  en la posición 8 del anillo 2,3,4,5-tetrahidrobenzazepino.

El efecto que logra la ausencia del grupo CF₃ en la posición 8 del anillo 2,3,4,5-tetrahidrobenzazepino, es obtener composiciones orales estables (en un ambiente ácido tal como en el estómago), solubles y biodisponibles, siendo más efectivas para tratar las enfermedades cardiovasculares (Fls. 43 y 44).

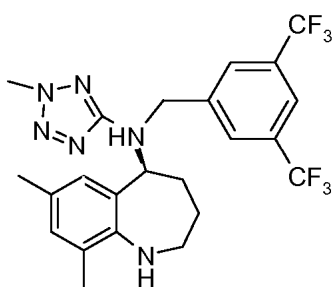
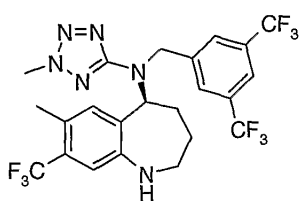
Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “¿cómo proveer compuestos alternativos que al ser administrados como composiciones vía oral, presenten una alta estabilidad y biodisponibilidad mejorando así la eficacia en el tratamiento de la dislipidemia y arterioesclerosis?”

El compuesto reclamado, presenta una estabilidad química del ácido libre, proporcionando propiedades ventajosas y exhibiendo estabilidad incrementada en medios ácidos acuosos (Fls. 81 al reverso y 82 último párrafo) y en consecuencia se obtiene de estas composiciones orales estables (en un ambiente ácido tal como en el estómago), solubles y biodisponibles, siendo más efectivas para tratar las enfermedades cardiovasculares (Fls. 43 y 44). Sin embargo los compuestos entre ellos el compuesto (Pág. 82, línea 1) revelado en D1, al ser administrado en dosis terapéuticamente efectivas, presenta un aumento del nivel del plasma de colesterol HDL (Pág. 8 párrafo 3 y Págs. 41 y 42 Tabla No. 1); por lo que se concluye que las preparaciones farmacéuticas obtenidas a través de este compuesto de D1, presentan una excelente biodisponibilidad, lo cual ya fue previsto por el Estado de la Técnica.

En consecuencia, la persona del oficio al eliminar el radical adicional  en la posición 8 del anillo 2,3,4,5-tetrahidrobenzazepino (Pág. 82, línea 1) de acuerdo a lo divulgado en el documento D1, llegaría así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

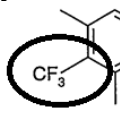
-La reivindicación 25 consiste en un compuesto caracterizado porque presenta una estructura de fórmula (III) (Folio 90).

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1
Compuesto de fórmula (III):  III.	Compuesto (S)-(3,5-bis-trifluorometil)bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-(7-metil-8-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidro-1Hbenzo[b]azepin-1-il)amina:  (Pág. 65, etapa 18)

El Documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1, porque D1 divulga compuestos para tratar las dislipidemias (Pág. 1, primer párrafo).

La diferencia entre el compuesto de la invención definida en la reivindicación 25 (Folio 90), y el compuesto de D1, consiste en que el compuesto reivindicado presenta en las posiciones 7 y 9 metilos y el compuesto de la etapa 18 (Pág. 65) de D1, presenta un radical adicional


 en la posición 8 del anillo 2,3,4,5-tetrahidrobenzazepino.

El efecto que logra la ausencia del grupo CF3 en la posición 8 del anillo 2,3,4,5-tetrahidrobenzazepino, es obtener composiciones orales estables (en un ambiente ácido tal como en el estómago), solubles y biodisponibles, siendo más efectivas para tratar las enfermedades cardiovasculares (Fls. 43 y 44).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “¿cómo proveer compuestos alternativos que al ser administrados como composiciones vía oral, presenten una alta estabilidad y biodisponibilidad mejorando así la eficacia en el tratamiento de la dislipidemia y arterioesclerosis?”

El compuesto reclamado, presenta una estabilidad química del ácido libre, proporcionando propiedades ventajosas y exhibiendo estabilidad incrementada en medios ácidos acuosos (Fls. 81 al reverso y 82 último párrafo) y en consecuencia se obtiene de estas composiciones orales estables (en un ambiente ácido tal como en el estómago), solubles y biodisponibles, siendo más efectivas para tratar las enfermedades cardiovasculares (Fls. 43 y 44). Sin embargo los compuestos entre ellos el compuesto de la etapa 18 (Pág. 65) revelado en D1, al ser administrado en dosis terapéuticamente efectivas, presenta un aumento del nivel del plasma de colesterol HDL (Pág. 8 párrafo 3 y Págs. 41 y 42 Tabla No. 1); por lo que se concluye que las preparaciones farmacéuticas obtenidas a través de este compuesto de D1, presentan una excelente biodisponibilidad, lo cual ya fue previsto por el Estado de la Técnica.

En consecuencia, la persona del oficio al eliminar el radical  en la posición 8 del anillo 2,3,4,5-tetrahidrobenzazepino (Pág. 65, etapa 18) de acuerdo a lo divulgado en el documento D1, llegaría así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

9. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Item	Documento	Reivindicacione s afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 2006/002342	1 - 17 y 22 - 25	Nivel Inventivo
D2	Remington Farmacia, A.R. Gennaro, 19 ed. Editorial Médica Panamericana (Libro)	4-17	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

Finalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones, no pagará la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente al pago por reivindicación adicional.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2013-07-30

Elaboró: German Antonio Clavijo Cohen
Revisó: Jeny Paola Villate Becerra