



No. 04-121339-00008-0000

Fecha: 05/09/2008 Dep. 2020 NUECREACION
Tra 11 PATENTE IYII Eve 379 FASE NACIONAL II
Act 444 RESPUESTA REQUE Folios 3

- 1 -

As. 95.685

Señora
JEFE DE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

REF: Expediente No. 04-12 1339 - solicitud de patente de invención a favor de
ASTRAZENECA AB

Respuesta a oficio No. 11333 del 5 de septiembre de 2008

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad ASTRAZENECA AB según lo acredita el documento de poder presentado ante esa División, me permito dar respuesta a las observaciones de carácter técnico y jurídico, relacionadas con la patentabilidad, para la concesión de la patente de acuerdo con la Decisión 486, según el concepto técnico No. 2439 notificado por fijación en lista de fecha 5 de septiembre de 2008, cuyo término de respuesta fue prorrogado mediante memorial radicado el 1 de diciembre de 2008.

En primer lugar, estamos presentando un nuevo capítulo reivindicatorio con 1 reivindicación. Esta reivindicación no solamente define de manera concisa la invención, sino que encuentra entero sustento en la descripción. Los ejemplos ilustran suficientemente la composición de liberación modificada que se reclama, al tiempo que proveen los datos experimentales sobre el perfil de liberación de la misma. Dada la restricción de materia realizada en el nuevo capítulo reivindicatorio nos reservamos el derecho de presentar solicitudes divisionales.

Ahora, en respuesta a la objeción de nivel inventivo realizada por el Señor Examinador es deseo del solicitante insistir en que una diferencia clave entre el arte previo (tal como el documento WO02/19990 citado por el Señor Examinador) y la solicitud en estudio es la inclusión de una sal farmacéuticamente aceptable de ácido sulfónico de compuestos de la Formula I en las composiciones objeto de la invención. Este hecho que se extrapola ahora con más fuerza a la definición de la sal de de adición del ácido bencenosulfónico de $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab (OMe)}$.

Adicionalmente, tampoco existe en D1 o en D2 enseñanza o indicación alguna del compuesto específico que reclamamos en la nueva reivindicación 1, ni mucho menos de su sal bencenosulfónica o de una composición de liberación modificada que los contenga y que además se formule en combinación con HMPC.

De esta manera ponemos en consideración del Señor Examinador que el arte previo disponible, solo en combinación, no habría motivado al técnico versado en la materia al desarrollo de la presente invención y en consecuencia la conclusión de obviedad de la misma solo procede de un análisis retrospectivo, no válido en nuestro entender.

Así, también sometemos a consideración del Señor Examinador que la presente invención en su formato actual solo puede proceder de la habilidad inventiva de sus creadores.

En vista de todo lo anterior, respetuosamente solicitamos el retiro de las objeciones a la presente solicitud, sobre la base de los argumentos presentados y le nuevo capítulo reivindicatorio, ya que, en opinión del solicitante, cumple con todos los requisitos reglamentados en la Decisión 486.

De la Señora Jefe,

Atentamente,


JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.SJ.

C.C. 80.410.337 de Usaquén

Carrera 7 No. 71-21, Torre B, Of. 402

Bogotá, D.C., 16 de enero de 2009

MXBG

Anexos

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
21 February 2002 (21.02.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/14270 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 205/04,
C07K 14/81, A61K 31/396, 7/02

SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA,
ZW.

(21) International Application Number: PCT/SE01/01751

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,
IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,
TG).

(22) International Filing Date: 13 August 2001 (13.08.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

0002922-3	16 August 2000 (16.08.2000)	SE
0002921-5	16 August 2000 (16.08.2000)	SE
09/900,903	10 July 2001 (10.07.2001)	US

(71) Applicant (for all designated States except US): AS-
TRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): INGHARDT, Tord
[SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal
(SE). SVENSSON, Arne [SE/SE]; AstraZeneca R & D
Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE).

(74) Agent: GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY; As-
traZeneca AB, S-151 85 Södertälje (SE).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK,

Declarations under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE,
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA,
CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG,
MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE,
SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU,
ZA, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL,
SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ,
MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE,
DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG)
of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only

Published:

— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/14270 A1

(54) Title: NEW AMIDINO DERIVATIVES AND THEIR USE AS THROMBIN INHIBITORS

(57) Abstract: There is provided compounds of formula I, wherein Y and R¹ have meanings given in the description, and phar-
maceutically acceptable derivatives (including prodrugs) thereof, which compounds and derivatives are useful as, or are useful as
prodrugs of, competitive inhibitors of trypsin-like proteases, such as thrombin, and thus, in particular, in the treatment of conditions
where inhibition of thrombin is required (e.g. thrombosis) or as anticoagulants.

320

~~320~~

The compounds of the invention may further be combined and/or co-administered with thrombolytics such as tissue plasminogen activator (natural, recombinant or modified), streptokinase, urokinase, prourokinase, anisoylated plasminogen-streptokinase activator complex (APSAC), animal salivary gland plasminogen activators, and the like, in the treatment of thrombotic diseases, in particular myocardial infarction.

According to a further aspect of the invention there is thus provided a pharmaceutical formulation including a compound of the invention, in admixture with a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier.

Suitable daily doses of the compounds of the invention in therapeutic treatment of humans are about 0.001-100 mg/kg body weight at peroral administration and 0.001-50 mg/kg body weight at parenteral administration.

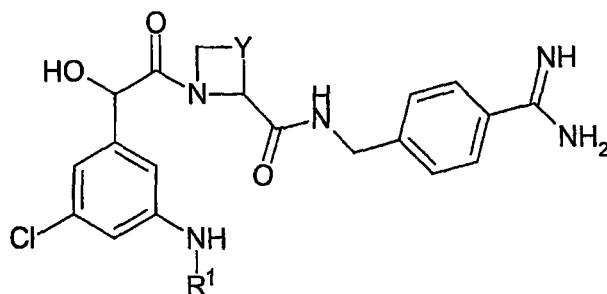
The compounds of the invention have the advantage that they may be more efficacious, be less toxic, be longer acting, have a broader range of activity, be more potent, produce fewer side effects, be more easily absorbed, and/or have a better pharmacokinetic profile (e.g. lower clearance), than, or have other useful pharmacological, physical, or chemical, properties over, compounds known in the prior art.

Biological Tests

The following test procedures may be employed.

Claims

1. A compound of formula I,



5

wherein

R¹ represents C(O)CH₃ or C₁₋₃ alkyl; and

Y represents -CH₂- or -(CH₂)₂-,

- 10 or a pharmaceutically-acceptable derivative thereof.

2. A compound as claimed in Claim 1, wherein Y represents -CH₂-.

3. A compound as claimed in Claim 1 or Claim 2, wherein R¹ represents
15 C(O)CH₃, methyl or ethyl.

4. A compound as claimed in any one of the preceding claims which is
Ph(3-Cl)(5-NHMe)-CH(OH)C(O)-Aze-Pab or a pharmaceutically-
acceptable derivative thereof.

20

5. A compound as claimed in any one of Claims 1 to 3 which is
Ph(3-Cl)(5-NHAc)-CH(OH)C(O)-Aze-Pab or a pharmaceutically-acceptable
derivative thereof.

322
~~322~~

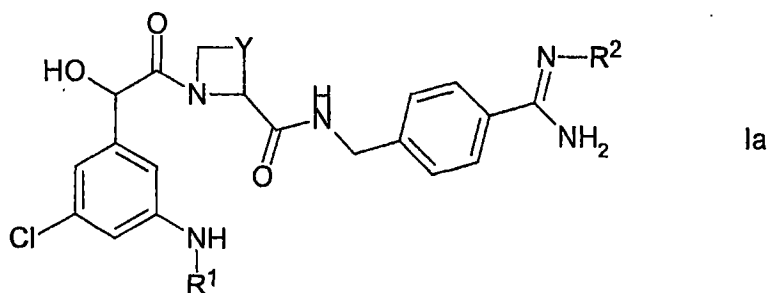
wherein R^1 is as hereinbefore defined, or a protected derivative thereof, in the presence of a suitable oxidising agent (e.g. MnO_2 , pyridinium chlorochromate or a combination of DMSO and oxalyl chloride).

- 5 Compounds of formulae III, VI, VII, VIII, X and XI are either commercially available, are known in the literature, or may be obtained either by analogy with the processes described herein, or by conventional synthetic procedures, in accordance with standard techniques, from readily available starting materials using appropriate reagents and reaction
10 conditions (e.g. as described hereinafter).

Compounds of formula I may be isolated from their reaction mixtures using conventional techniques.

- 15 In accordance with the present invention, pharmaceutically acceptable derivatives of compounds of formula I also include "protected" derivatives, and/or compounds that act as prodrugs, of compounds of formula I.

- Compounds that may act as prodrugs of compounds of formula I that may
20 be mentioned include compounds of formula Ia,



wherein R^2 represents OR^3 or $C(O)OR^4$;

323

223

R³ represents H, C₁₋₁₀ alkyl, C₁₋₃ alkylaryl or C₁₋₃ alkyloxyaryl (the alkyl parts of which latter two groups are optionally interrupted by one or more oxygen atoms, and the aryl parts of which latter two groups are optionally substituted by one or more substituents selected from halo, phenyl, methyl or methoxy, which latter three groups are also optionally substituted by one or more halo substituents);

R⁴ represents C₁₋₁₀ alkyl (which latter group is optionally interrupted by one or more oxygen atoms), or C₁₋₃ alkylaryl or C₁₋₃ alkyloxyaryl (the alkyl parts of which latter two groups are optionally interrupted by one or more oxygen atoms, and the aryl parts of which latter two groups are optionally substituted by one or more substituents selected from halo, phenyl, methyl or methoxy, which latter three groups are also optionally substituted by one or more halo substituents); and

R¹ and Y are as hereinbefore defined,
and pharmaceutically-acceptable derivatives thereof.

The term "pharmaceutically-acceptable derivatives" of compounds of formula Ia includes pharmaceutically-acceptable salts (e.g. acid addition salts).

20

Alkyloxyaryl groups that R³ and R⁴ may represent comprise an alkyl and an aryl group linked by way of an oxygen atom. Alkylaryl and alkyloxyaryl groups are linked to the rest of the molecule *via* the alkyl part of those groups, which alkyl parts may (if there is a sufficient number (i.e. three) of carbon atoms) be branched-chain. The aryl parts of alkylaryl and alkyloxyaryl groups which R³ and R⁴ may represent include carbocyclic and heterocyclic aromatic (heteroaryl) groups, such as phenyl, naphthyl, pyridinyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiadiazolyl (e.g. 1,2,3-thiadiazolyl), indolyl and benzofuranyl and the like.

30

324
~~321~~Example 7

The title compounds of Examples 1, 4 and 5 were tested in Test A above and were found to exhibit an $IC_{50}TT$ value of less than $0.02 \mu M$.

5 Example 8

The title compounds of Examples 1, 4 and 5 were tested in Test D above and were found to exhibit an $IC_{50}APTT$ value of less than $1 \mu M$.

Example 9

- 10 Title compounds of Examples 2 and 3 were tested in Test G above and were found to be converted to the corresponding active inhibitor (free amidine) in liver microsomes from humans and rats.

Example 10

- 15 The title compounds of Examples 3 and 6 were tested in Test E above and were found to exhibit oral and/or parenteral bioavailability in the rat as the corresponding active inhibitor (free amidine).

Abbreviations

- 20 Ac = acetyl
AcOH = acetic acid
API = atmospheric pressure ionisation (in relation to MS)
AUC = area under the curve
Aze = azetidine-2-carboxylate
25 AzeOH = azetidine-2-carboxylic acid
BSA = bovine serum albumin
Bn = benzyl
Bu = butyl
Bzl = benzyl
30 CI = chemical ionisation (in relation to MS)

325
~~325~~

	d	=	day(s)
	DCC	=	dicyclohexyl carbodiimide
	DCM	=	dichloromethane
	DIPEA	=	diisopropylethylamine
5	DMAP	=	4-(<i>N,N</i> -dimethyl amino) pyridine
	DMF	=	dimethylformamide
	DMSO	=	dimethylsulfoxide
	EDC	=	1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride
10	Et	=	ethyl
	Et ₂ O	=	diethyl ether
	ether	=	diethyl ether
	EtOAc	=	ethyl acetate
	EtOH	=	ethanol
15	h	=	hour(s)
	HATU	=	<i>O</i> -(azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium hexafluorophosphate
	HBTU	=	[<i>N,N,N',N'</i> -tetramethyl- <i>O</i> -(benzotriazol-1-yl)uronium hexafluorophosphate]
20	HCl	=	hydrochloric acid
	HCl(g)	=	hydrogen chloride gas
	Hex	=	hexanes
	HOAc	=	acetic acid
	HPLC	=	high performance liquid chromatography
25	LC	=	liquid chromatography
	Me	=	methyl
	MeOH	=	methanol
	Mp	=	melting point
	MS	=	mass spectroscopy
30	MTBE	=	methyl <i>tert</i> -butyl ether

	NADH	=	nicotinamide adenine dinucleotide, reduced form
	NADPH	=	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, reduced form
	NIH	=	National Institute of Health (US)
5	NIHU	=	National Institute of Health units
	Pab	=	<i>para</i> -amidinobenzylamino
	H-Pab	=	<i>para</i> -amidinobenzylamine
	Ph	=	phenyl
	PHPLC	=	preparative high performance liquid chromatography
10	Pr	=	propyl
	PyBOP	=	(benzotriazol-1-yloxy)tripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate
	QF	=	tetrabutylammonium fluoride
	RPLC	=	reverse phase high performance liquid chromatography
15	rt	=	room temperature
	SOPs	=	standard operating procedures
	TBTU	=	[<i>N,N,N',N'</i> -tetramethyl- <i>O</i> -(benzotriazol-1-yl)uronium tetrafluoroborate]
	TEA	=	triethylamine
20	Teoc	=	2-(trimethylsilyl)ethoxycarbonyl
	TFA	=	trifluoroacetic acid
	THF	=	tetrahydrofuran
	THP	=	tetrahydropyranyl
	TLC	=	thin layer chromatography
25	TMSCN	=	trimethylsilyl cyanide
	Z	=	benzyloxycarbonyl

Prefixes *n*, *s*, *i* and *t* have their usual meanings: normal, secondary, iso and tertiary. The prefix *c* means cyclo.

Art. 45(3)

317

327

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020
Bogotá, D.C., 08/10/2009

Abogado
Juan Pablo Cadena Sarmiento
(Apoderado)

ASUNTO	Radicación	04 121339
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	11628
	Folios	007

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐
		Cap. II	☒

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 le comunica:

1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios: 114 a 220
- 1.2. Reivindicaciones: Folios: 221 a 223
Folios: 302 y 303 Memorial de 01/07/2008
Folio: 318 Memorial de 20/01/2009
- 1.3. Datos PCT:

Solicitud Internacional:	PCT/SE03/00858
Capítulo II	
Fecha Sol. Internacional:	27/05/2003
Publicación. Internacional:	WO03/101424
Fecha Pub. Internacional:	11/12/2003
Fecha Inicio Fase Nacional:	31/12/2004
Fecha Sol. Nacional:	01/12/2004
- 1.4. Prioridad: SE0201659-0 de 31/05/2002
- 1.5. Respuesta del solicitante: Folios: 298 a 303 Memorial de 01/07/2008
Folios: 316 a 318 Memorial de 20/01/2009

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud

Formulación farmacéutica de liberación modificada

Reivindicaciones (folio 318)

Reivindicación 1: Se reivindica una formulación farmacéutica de liberación modificada que contiene como ingrediente activo la sal de adición del ácido bencenosulfónico de $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OMe)}$ e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC); donde la HPMC se encuentran en una cantidad de 5 a 99.5% (p/p) de la composición final y el ingrediente activo y otros excipientes opcionales completan el 100% p/p de dicha composición final.

Sustento Descriptivo

La solicitud se refiere a formulaciones novedosas que posibilitan la liberación modificada de sustancias farmacológicamente activas como los inhibidores de trombina de fórmula (I). La forma farmacéutica posibilita la liberación de un medicamento durante un periodo de tiempo amplio y reduce el número de dosis diarias requeridas, dicho tiempo influye en la velocidad de liberación, la cual puede ser sustancialmente uniforme y constante en una zona específica del tubo digestivo.

En particular, utiliza un polímero gelificante neutro fácilmente erosionable cuya solubilidad es independiente del pH, se prefieren además las composiciones que permitan la liberación retardada o sostenida del medicamento.

- Una vez catalogada la invención ésta se clasificó en las secciones: **A 61 K³¹/397 // A 61 P⁹/22** de la **Clasificación Internacional de Patentes**.

3. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 31/05/2002, se procedió a efectuar la búsqueda de documentos relacionados en el estado de la técnica con fecha de publicación anterior a ésta.

N°	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO0219990	"Modified release formulation"	14/03/2002
D2	Artículo 1	"Comparative study on xanthan gum and hydroxypropylmethyl cellulose as matrices for controlled-release drug delivery I. Compaction and in vitro drug release behavior"	August 1995
D3	WO0214270	"New amidino derivatives and their use as thrombin inhibitors"	21/02/2002

Anterioridad **D1** en los folios 275 a 280, anterioridad **D2** en los folios 304 y 305 y anterioridad **D3** en los folios 319 a 326.

4. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D. 486)

4.1 Nivel inventivo (artículo 18 D. 486)

El nivel inventivo del objeto reclamado se evaluó por comparación entre las características esenciales de la composición reivindicada y las anticipaciones técnicas reveladas por el estado del arte.

- **Se reivindica:**

Una formulación farmacéutica de liberación modificada que contiene como ingrediente activo la sal de adición del ácido bencenosulfónico de Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OMe) e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC); donde la HPMC se encuentran en una cantidad de 5 a 99.5% (p/p) de la composición final y el ingrediente activo y otros excipientes opcionales completan el 100% p/p de dicha composición final.

- **El estado del arte previo a la invención presenta los siguientes documentos:**

Anterioridad D1:

La publicación **D1** revela composiciones de materia de liberación modificada que comprenden un ingrediente activo y un polisacárido acuosoluble, en particular, el folio 276 de la anterioridad se refiere a un derivado de celulosa como la hidroxipropilmetilcelulosa HPMC y una goma que puede ser de tipo guar o tragacanto.

El sistema obtenido corresponde a una tableta con dureza no mayor a 6kP, al cual pueden incorporarse otros solventes como alcoholes, ésteres o ácidos orgánicos que faciliten la solubilidad del polisacárido. Dentro de las sustancias susceptibles de formularse en este sistema se encuentran: glicina y N-[1-ciclohexil-2-[2-[[[4-[(hidroxiimino)aminoetil]-fenil]metil]amino]carbonil]1-azetidil-2-oxoetil]-etil éster.

Anterioridad D2:

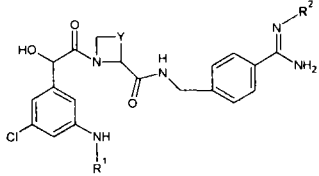
La anterioridad **D2** hace referencia a estudios comparativos realizados para determinar el efecto técnico generado cuando se combina en un vehículo los excipientes HPMC y goma xantana con el fin de conseguir la liberación controlada de un activo.

De acuerdo con el resumen de la publicación estos excipientes se combinan con el fin de obtener matrices hidrofílicas compactas. La goma le otorga mayor flexibilidad a la matriz que cuando se utiliza únicamente HPMC y se analiza además la incidencia del agente gelificante en los perfiles de disolución de los fármacos dadas las diferencias que causan en términos de hidrofílicidad e hidratación de la matriz.

Análisis de Diferencias técnicas:

Al evaluar los elementos característicos de las formulaciones reclamadas en comparación con las enseñanzas reveladas por los documentos del estado del arte se encuentra lo siguiente:

Tabla 1. Comparación de elementos característicos

Materia Reivindicada	D1 (WO0219990)	D2 (Artículo)	D3 (WO0214270)
Formulación farmacéutica de liberación modificada	Formulación farmacéutica de liberación modificada	Matrices de liberación controlada de tipo hidrofílico	Compuestos amidino derivados de fórmula (I) y composiciones farmacéuticas que los contienen
Sal de adición del ácido bencenosulfónico de Ph(3-Cl)(5-OCHF2)-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OMe)	Sustancia farmacológicamente activa elegido entre fluvastatina, metoprolol, felodipino, glicina, N-[1-ciclohexl-2-[[[4-[hidroxiimino)aminometil]-fenil]metil]amino]carbonil]-1-azetidinil-2-oxoetil]-etil éster		 Y sus derivados farmacéuticamente aceptables entre ellos las sales de adición con ácido.
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) 5 a 99.5% (p/p)	HEC o HPMC	HPMC	
Excipientes opcionales completan el 100% p/p de dicha composición final.		Otros excipientes como goma xantana	Excipientes, adyuvantes, portadores y diluyentes farmacéuticamente aceptables.

De esta manera, al comparar los elementos singulares revelados por el documento **D1** junto a los definidos para la materia reivindicada es posible establecer que la diferencia entre ellos se funda en que no se especifican las proporciones de uso de HPMC y en que el agente activo elegido en **D1** no corresponde a la estructura: Ph(3-Cl)(5-OCHF2)-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OMe) sino al análogo estructural: N-[1-ciclohexl-2-[[[4-[hidroxiimino)aminometil]-fenil]metil]amino]carbonil]-1-azetidinil-2-oxoetil]-etil éster.

Con respecto al documento **D2** la diferencia estriba en la calificación del principio activo, es decir, la anterioridad no especifica que halla utilizado un agente derivado o cercano a los compuestos de estructura (I) que formula el señor solicitante. Sin embargo, señala la viabilidad de recurrir a los polímeros hidrofílicos en combinación con otros excipientes como la goma xantana para lograr matrices de liberación controlada.

Las diferencias con respecto al documento **D3** estriban en que dicho documento no especifica el uso de HPMC para la obtención de formulaciones de liberación modificada. Sin embargo, en este documento se indica la posibilidad de formular cualquier derivado estructural de la fórmula Markush (I) con agentes excipientes, diluyentes o adyuvantes farmacéuticamente aceptables.

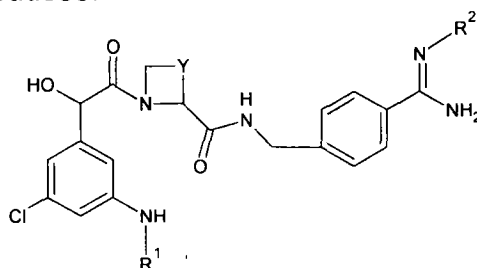
Del problema técnico objetivo y el efecto:

De acuerdo con la memoria descriptiva de la solicitud se requería diseñar una formulación de liberación retardada, preferiblemente de liberación sostenida (prolongada o extendida) de un agente activo que respondiera a la estructura Markush (I), como es el caso de la especie química: Ph(3-Cl)(5-OCHF2)-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OMe), con el fin de proporcionar dosis suficiente del agente durante un intervalo de tiempo con el fin de producir un efecto terapéutico deseado como es el caso de la inhibición competitiva de proteasas tipo tripsina como la trombina.

El sustento descriptivo que acompaña el pliego reivindicatorio de la solicitud hace referencia expresa a la preferencia que se tiene por utilizar HPMC y goma xantana

como componentes gelificantes hidrófilos para la formulación de activos derivados de azetidina de fórmula (I), dado que las matrices gelificantes regulan la velocidad de liberación del activo y controlan la proporción del mismo que alcanza el sitio blanco o de acción (ver folios 126 a 129).

Al respecto es preciso señalar que al combinar las enseñanzas de las anterioridades **D2** y **D3** es posible llegar a una solución como la que plantea el señor solicitante para formular compuestos que logren liberarse durante un lapso mayor al convencional. La anterioridad **D2** enseña acerca de la posibilidad de combinar un excipiente tipo celulosa (HPMC) con otra clase de excipientes farmacéuticos como es el caso de las gomas, en particular la goma xantana, ya que su combinación permite el diseño de vehículo capaz de lograr la liberación modificada de cualquier sustancia farmacológicamente activa con excelentes resultados. Por su parte, el documento **D3** señala que los compuestos derivados de la estructura de fórmula Markush (I), son susceptibles de formular en compañía de diluyentes y excipientes farmacéuticamente aceptables. Y dado que la estructura: Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OMe) se deriva del núcleo divulgado en el antecedente **D3** es claro que también allí se divulgó la posibilidad de formularlo junto a diluyentes o adyuvantes farmacéuticos.



De tal suerte que el concepto inventivo reclamado por el señor solicitante ha sido anticipado por las enseñanzas que acompañan las publicaciones **D2** y **D3** ya que si bien en el documento **D2** no hace referencia a compuestos activo específico, en el documento **D3** si se hace referencia al género estructural y funcional del cual deriva, Y por otra parte, el documento **D1** señaló que compuestos estructuralmente análogos, como es el caso de: N-[1-ciclohexil-2-[2-[[[4-[(hidroxiimino)aminoetil]-fenil]metil]amino]carbonil]1-azetidil-2-oxoetil]-etil éster, puede liberarse de manera controlada a partir de un núcleo constituido por HEC o HPMC y otros excipientes como las gomas.

De esta manera, el resultado técnico de combinar un polímero hidrofílico como HPMC con un agente activo y otros excipientes había sido estudiado previamente por *Talukdar, Michael y colaboradores* (ver documento **D2**), situación ésta que deja entrever la falta de altura inventiva de la materia objeto de estudio, toda vez que una persona versada en ciencias farmacéuticas se encontraba en capacidad de derivar los elementos técnicos característicos de las formulaciones a partir de las enseñanzas que en conjunto revelan los documentos del estado del arte: [**D2** y **D3**] o [**D3** y **D1**].

En consecuencia, la formulación reclamada no puede considerarse en sentido estricto el producto de una verdadera actividad inventiva por cuanto el estado del arte previo a la invención ya daba las pautas para el diseño de formulaciones de liberación modificada de inhibidores de trombina que incluyeran una celulosa como HPMC o HEC y un agente gelificante, tal es el caso de las gomas.

Por las razones expuestas anteriormente esta dependencia reitera que el arte previo afecta la altura inventiva de la materia reclamada y por consiguiente existe incumplimiento de las disposiciones contempladas en el artículo 18 del ordenamiento jurídico andino.

5. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

N°	Documento N°	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	WO0219990	1	Nivel Inventivo
D2	Artículo 1	1	Nivel Inventivo
D3	WO0214270	1	Nivel Inventivo

6. Respuesta a los argumentos del señor solicitante:

Mediante memorial de fecha 20/01/2009 el señor solicitante argumenta lo siguiente:

- “Ahora, en respuesta a la objeción de nivel inventivo realizada por el Señor Examinador es deseo del solicitante insistir en que una diferencia clave entre el arte previo (tal como el documento WO02/19990 citado por el Señor Examinador) y la solicitud en estudio es la inclusión de una sal farmacéuticamente aceptable de ácido sulfónico de compuestos de la Fórmula I en las composiciones objeto de la invención. Este hecho que se extrapola ahora con más fuerza a la definición de la sal de adición del ácido bencenosulfónico de $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OMe)}$ ”.

Al respecto es preciso señalar que si bien es cierto el documento del estado del arte WO0219990 no señala la posibilidad de que el compuesto N-[1-ciclohexil-2-[[[4-[hidroxiimino)aminometil]-fenil]metil]amino]carbonil]-1-azetidil-2-oxoetil]-etil éster se formule en la forma de una sal de ácido sulfónico, dicha diferencia se encuentra subsanada cuando se combinan las enseñanzas técnicas de documento D1 con las reveladas por el documento D3, toda vez que allí se indica que los derivados del núcleo de la fórmula (I) pueden formar sales de adición con ácido y aún estando en la forma de un derivado, dichas sustancias se pueden formular en compañía de excipientes y adyuvantes farmacéuticamente aceptables.

- “Adicionalmente, tampoco existe en D1 o en D2 enseñanza o indicación alguna del compuesto específico que reclamamos en la nueva reivindicación 1, ni mucho menos de su sal bencenosulfónica o de una composición de liberación modificada que los contenga y que además se formule en combinación con HPMC”.

Con respecto al argumento del señor solicitante es importante señalar que esta Superintendencia no ha objetado en ningún momento la novedad de la materia reivindicada, toda vez que ninguno de los documentos técnicos del estado del arte anticipa todas las características esenciales de las formulaciones reivindicadas y en razón a ello, ha efectuado el análisis de altura inventiva con el fin de determinar la obviedad y derivación del objeto reclamado a partir de las enseñanzas del estado del arte.

En consecuencia, se ajustan a la realidad las afirmaciones del señor solicitante ya que ninguno de los antecedentes D1, D2 o D3 contiene todos los elementos que presentan las formulaciones de la cláusula 1. No obstante, mediante la evaluación de nivel inventivo esta superintendencia ha concluido que a partir de las enseñanzas que en conjunto revelan: [D2 y D3] o [D3 y D1] es posible que una persona versada en ciencias farmacéuticas logre diseñar formulaciones como las reivindicadas, razón por la cual la cláusula 1 carece de altura inventiva.

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 días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso

333

de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

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 N° 10 de 2001.


ÁLIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
16 OCT. 2009

CONCEPTO TÉCNICO No. 3528	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202044
----------------------------------	--