

ESCOBAR - URIBE ASOCIADOS

A B O G A D O S

Carrera 11A No. 94 -76 - Of.305 - P.O. Box 94948, Bogotá, D.C. - Colombia

Tel: (571) 6162051 - Fax (571) 6161889

www.escobauribe.com - info@escobauribe.com

tot 100

2756/PCT

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Radicacion : 04128294 00000002

Fecha: 2005-01-21

Fecha (MM/AA): 2005-01-21 16:00:00

Transmite : 011 PCT-URIBE AG 1994 444 MEMORIA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Ref.: Expediente No. 04.128.294

Solicitud de Patente a nombre de
NOVARTIS AG.

Yo, JIMENA ESCOBAR URIBE, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 A No. 94-76, of. 305, obrando como apoderada de la sociedad NOVARTIS AG, domiciliada en Basilea, Suiza, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 11909 notificado por fijación en lista el día 21 de enero de 2005, me permito presentar :

1. Copia del examen preliminar internacional junto con su traducción al español.
2. Documentos (4) en que constan las cesiones del derecho a la patente otorgado por los inventores a favor de mi mandante.

Sobre el particular, es importante resaltar que de conformidad con las normas legales vigentes, artículo 1 de la Resolución 210 de 2001, expedida por el Superintendente de Industria y Comercio y artículo 2 de la Convención de la Haya, el documento en inglés que se pretenda aportar como parte de los trámites de propiedad industrial ante la Superintendencia de Industria y Comercio no requieren traducción. Por otro lado, la legalización consular y/o diplomática de los documentos expedidos en el extranjero no es necesaria. Por lo tanto, los documentos de cesión anexos a este memorial son válidamente presentados en idioma inglés y con la correspondiente Apostilla.

Espero con esto haber dado cabal cumplimiento a lo solicitado por ese despacho y de conformidad con lo indicado en los artículos 3º., inciso 3, 35 inciso 2 y 59 inciso 2 del CCA, al analizar este memorial, atentamente ruego se traten todas las cuestiones planteadas con motivo del mismo.

Señor Superintendente,


JIMENA ESCOBAR URIBE-
C.C.39.779.452 de Usaquén
T.P. 68228
Cód. 5376

DOCUMENTO DE CESIÓN
ASSIGNMENT DOCUMENT

El (los) suscrito (s), en su calidad de inventor (es) de
"El uso de cianopirrolidinas sustituidas y preparaciones de combinación que las contienen para tratar hiperlipidemia y enfermedades asociadas".
declara (an) que cede (n) y traspasa (n) todos los derechos que les correspondan en y sobre el invento atrás mencionado a NOVARTIS AG, una compañía suiza constituida y existente bajo las leyes de Suiza, domiciliada en CH-4002 Basilea, Suiza, en cuanto se refiere a la República de Colombia.

The undersigned, as Inventor (s) of

THE USE OF SUBSTITUTED CYANOPYRROLIDINES AND COMBINATION PREPARATIONS
CONTAINING THEM FOR TREATING HYPERLIPIDEMIA AND ASSOCIATED DISEASES

hereby declare (s) that assign (s) all the rights in and to the aforementioned invention to NOVARTIS AG, a Swiss company incorporated and existing in conformity with the laws of Switzerland, domiciled at CH-4002 Basel, Switzerland, as far as the Republic of Colombia is concerned.



David Grenville HOLMES
domiciled at
Holeeholzweg 54, 4102 Binningen
Switzerland

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

Thomas Edward HUGHES
domiciled at
89 Wilson Road, Concord, MA 01742
USA

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

Attestation

I, the undersigned notary public of Basel, Switzerland, certify herewith the authenticity of the signature of, **Mr. David Grenville Holmes**, citizen of Binningen, Switzerland, residing in Binningen, Switzerland.

The authenticity of the signature was established by comparison.

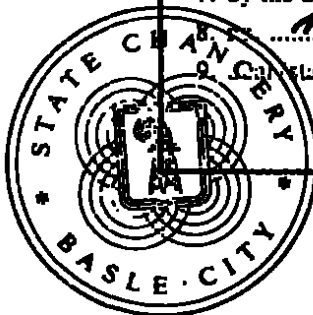
BASEL, this 23rd (twenty-third) day of December 2004 (twothousandandfour).



M. Staehelin, Notar
Dr. M. Staehelin
Notar

Leg.Prot.Nr.: 1235/2004

OFFICIAL AUTHENTICATION (Hague Convention of October 5th, 1961)	
1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse) This official document	
2. is signed by <i>M. Staehelin</i>	
3. in his/her function as <i>Notar</i>	
4. and certified by the seal of the <i>Basel</i>	
Certified	
5. in Basel (Bâle)	6. on <i>23. Dec. 2004</i>
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt	
8. Stamp: <i>1235/2004</i>	10. Signature: <i>[Signature]</i>
..... <i>Friedrich</i>	



Assignment of Priority Rights

I / We, the undersigned

David Grenville HOLMES, Holesholzweg 54, 4102 Binningen, Switzerland, citizen of Switzerland

Thomas Edward HUGHES, 89 Wilson Road, Concord, MA 01742, USA, citizen of USA

assign to Novartis AG, a body corporate organized according to the laws of Switzerland, of Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland, the right of priority

for Colombia

in respect of the invention disclosed and claimed in my (our) patent application(s) hereinafter identified, and in consequence thereof, authorize Novartis AG to file

in Colombia

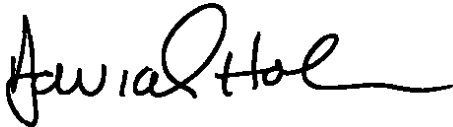
in its name a patent application corresponding to my (our) patent application(s) filed

in U.S.A.

on 03. June 2002 under No. 60/385,220

while claiming the priority of my (our) above named patent application(s) in conformity with the dispositions of the International Convention.

dated with effect from 30. April 2003



David Grenville HOLMES

Thomas Edward HUGHES

Attestation

I, the undersigned notary public of Basel, Switzerland, certify herewith the authenticity of the signature of, **Mr. David Grenville Holmes**, citizen of Binningen, Switzerland, residing in Binningen, Switzerland.

The authenticity of the signature was established by comparison.

BASEL, this 23rd (twenty-third) day of December 2004 (two thousand and four).



M. Staehelin, Notar

Dr. M. Staehelin
Notar

Leg.Prot.Nr.: 1234/2004

OFFICIAL AUTHENTICATION
(Hague Convention of October 5th, 1951)

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)

This official document

2. is signed by *Dr. M. Staehelin*

3. in his/her function as *Notar*

4. and certified by the seal of the *Basel*

Certified

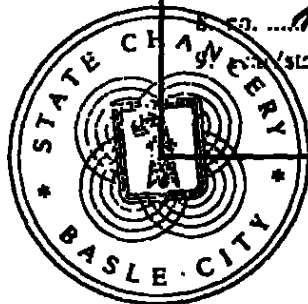
5. in Basel (Bâle) 6. on *23.12.2004*

7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. no. *1234/2004*

9. stamp: *1234/2004*

10. Signature: *1234/2004*



64
19

Th Commonwealth of Massachusetts

William Francis Galvin
Secretary of the Commonwealth

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. **Country:** United States of America

This public document

2. **has been signed by:** Ellen E. Howell

3. **acting in the capacity of:** Notary Public

4. **bears the seal/stamp of:**

the State of Massachusetts, whose commission expires on Oct 25, 2007

Certified

5. **at:** Boston, Massachusetts

6. **the:** 9 December, 2004

7. **by:** the Secretary of the Commonwealth

8. **No.:** 1035129

9. **Seal/stamp:**

Great Seal of the Commonwealth

10. **Signature:**



William Francis Galvin
Secretary of the Commonwealth



bs.
104

DOCUMENTO DE CESIÓN
ASSIGNMENT DOCUMENT

El (los) suscrito (s), en su calidad de inventor (es) de
"El uso de cianopirrolidinas sustituidas
y preparaciones de combinación que las
contienen para tratar hiperlipidemia y enfer-
medades asociadas"
declara (an) que cede (n) y traspasa (n) todos los derechos que les correspondan en y sobre el
invento atrás mencionado a NOVARTIS AG, una compañía suiza constituida y existente bajo las
leyes de Suiza, domiciliada en CH-4002 Basilea, Suiza, en cuanto se refiere a la República de
Colombia.

The undersigned, as inventor (s) of

THE USE OF SUBSTITUTED CYANOPYRROLIDINES AND COMBINATION PREPARATIONS
CONTAINING THEM FOR TREATING HYPERLIPIDEMIA AND ASSOCIATED DISEASES

hereby declare (s) that assign (s) all the rights in and to the aforementioned invention to
NOVARTIS AG, a Swiss company incorporated and existing in conformity with the laws of
Switzerland, domiciled at CH-4002 Basel, Switzerland, as far as the Republic of Colombia is
concerned.

David Grenville HOLMES
domicled at
Holeeholzweg 54, 4102 Binningen
Switzerland

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

Thomas Edward HUGHES
domicled at
89 Wilson Road, Concord, MA 01742
USA

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

COMMONWEALTH OF MASSACHUSETTS)

)ss:

COUNTY OF *Middlesex*

Before me, on this *19th* day of *November*, 2004,
personally appeared, *Thomas Edward Hughes*

known to me and known to be the person(s) named in the attached
document, duly signed and executed the same.

Sworn and subscribed to
before me this *19th*
day of *November*, 2004

Ellen E. Howell
Notary



Seal

107
- 196

Th Commonwealth of Massachusetts

William Francis Galvin
Secretary of the Commonwealth

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by: Ellen E. Howell

3. acting in the capacity of: Notary Public

4. bears the seal/stamp of:
the State of Massachusetts, whose commission expires on Oct 25, 2007

Certified

5. at: Boston, Massachusetts

6. the: 9 December, 2004

7. by: the Secretary of the Commonwealth

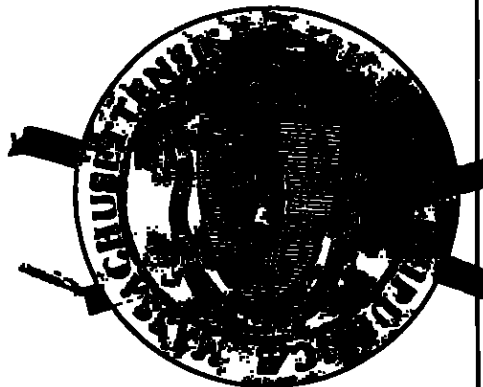
8. No.: 1035128

9. Seal/stamp:

Great Seal of the Commonwealth

10. Signature:


William Francis Galvin
Secretary of the Commonwealth



Assignment of Priority Rights

I / We, the undersigned

David Grenville HOLMES, Holesholzweg 54, 4102 Binningen, Switzerland, citizen of Switzerland

Thomas Edward HUGHES, 89 Wilson Road, Concord, MA 01742, USA, citizen of USA

assign to Novartis AG, a body corporate organized according to the laws of Switzerland, of Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland, the right of priority

for Colombia

in respect of the invention disclosed and claimed in my (our) patent application(s) hereinafter identified, and in consequence thereof, authorize Novartis AG to file

in Colombia

in its name a patent application corresponding to my (our) patent application(s) filed

in U.S.A.

on 03. June 2002 under No. 60/385,220

while claiming the priority of my (our) above named patent application(s) in conformity with the dispositions of the International Convention.

dated with effect from 30. April 2003

David Grenville HOLMES


Thomas Edward HUGHES

COMMONWEALTH OF MASSACHUSETTS)

)ss:

COUNTY OF ~~Middlesex~~)

Before me, on this 19th day of November, 2004,
personally appeared, Thomas Edward Hughes

known to me and known to be the person(s) named in the attached
document, duly signed and executed the same.

Sworn and subscribed to
before me this 19th
day of November 2004

Ellen E. Howell
Notary

Seal



110
109

TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES PCT

INFORME EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL (PCT artículo 36 y regla 70)

Referencia del solicitante o agente 4 -32514A/USN	Ver notificación de la transmisión del examen preliminar Internacional (formato PCT/IPEA/416) PARA PROSEGUIR	
No. Solicitud Internacional PCT/EP 03/05762	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 02/06/2003	Fecha de prioridad (día/mes/año) 03/06/2002
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC A61K31/40		
Solicitante NOVARTIS AG		

1.	Este examen preliminar Internacional ha sido preparado por esta Autoridad encargada del Examen Preliminar Internacional y es transmitida al solicitante de acuerdo con el artículo 36.
2.	Este INFORME consiste de un total de 8 páginas, incluyendo esta hoja. Este informe también está acompañado por ANEXOS, esto es hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos, los cuales han sido modificados y son la base para este informe y/o hojas que contienen rectificaciones presentadas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas bajo el PCT). Estos anexos consisten en un total de ___ hojas.
3.	Este informe contiene indicaciones que se relacionan con los siguientes puntos: I. ☒ Base del Informe II. ☐ Prioridad III. ☒ El no-establecimiento de opinión en relación con la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial IV. ☐ Falta de unidad de invención V. ☒ Declaración motivada bajo el Art. 35(2) con relación a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citaciones y explicaciones que soportan dicha declaración VI. ☐ Ciertos documentos citados VII. ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional VIII. ☐ Ciertas observaciones en la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda 19/12/2003	Fecha en que se completó este informe 23.09.2004
Nombre y dirección de la autoridad encargada del examen preliminar internacional: Oficina de Patentes Europea -P.B. 5818 Patent/aan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Oficial autorizado VAN DER KOOIJ, M Teléfono: +31 70 340-4606

**INFORME DEL EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL**

Solicitud internacional No. PCT/EP 03/05762

I. BASE DEL INFORME

1. En relación con los elementos de la solicitud internacional (las hojas de reemplazo que han sido suministradas a la oficina receptora como respuesta a la invitación bajo el artículo 14 serán referidas como "presentadas originalmente" y no están anexas a este informe debido a que no contienen modificaciones (Regla 70.16 y 70.17)):

CAPITULO DESCRIPTIVO, PAGINAS:

1-22 Como fueron presentadas originalmente

REIVINDICACIONES, No.:

1-17 Como fueron presentadas originalmente

2. En relación con el idioma, todos los elementos marcados anteriormente fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en que la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este punto.

Estos elementos fueron suministrados o estaban disponibles para esta autoridad en el siguiente idioma, el cual es:

- ☐ El idioma de la traducción aportada a efectos de la búsqueda internacional (bajo la Regla 23.1(b))
- ☐ El idioma de publicación de la solicitud internacional (bajo la Regla 48.3(b))
- ☐ El idioma de la traducción suministrada para efecto del examen preliminar internacional (bajo la Regla 55.2 y/o 55.3)

3. Respecto a cualquier secuencia nucleótido y/o aminoácido revelado en la solicitud internacional, el examen preliminar internacional fue llevado a cabo con base en la lista de secuencias:

- ☐ Contenidas en la solicitud internacional de forma escrita
- ☐ Presentadas junto con la solicitud internacional en forma legible por computador
- ☐ Aportada posteriormente a esta Autoridad en forma escrita
- ☐ Suministrada posteriormente a esta Autoridad en forma legible por computador
- ☐ La declaración de que la lista de secuencias aportada posteriormente en forma escrita no va más allá que lo revelado en la solicitud internacional como fue presentada.
- ☐ La declaración de que la información inscrita en forma legible por computador es idéntica a la lista de secuencias en forma escrita aportada.

4. Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

- ☐ El capítulo descriptivo páginas:
- ☐ Las reivindicaciones Nos.:
- ☐ Los dibujos hojas:

**INFORME DEL EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL**

Solicitud internacional No. PCT/EP03/05762

5. _____ Este informe ha sido establecido como si (algunas de) las modificaciones no hubieran sido efectuadas debido a que se ha considerado que van más allá de lo reivindicado mediante la solicitud internacional.

(A cualquier hoja de reemplazo que contenga dichas modificaciones debe hacerse referencia bajo el punto 1 y ser anexada a este Informe)

6. Observaciones adicionales, son necesarias:

III. El no-establecimiento de opinión en relación con la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial

1. La pregunta de si la presente invención reivindicada aparenta ser novedosa, si tiene altura inventiva, o es aplicable industrialmente no ha sido examinada en relación a:

_____ toda la solicitud internacional

X reivindicaciones Nos. 1,4-6 y 8-17 (parcialmente todo)

Porque:

X dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 1(y 5-7 dependientes de la reivindicación 1) y 8-9 (y 11 a 17 como dependientes de la 8 y la 9) (todo relacionado con la aplicabilidad industrial) se relacionan a la siguiente materia, la cual no requiere ser objeto del examen preliminar internacional (especificar):
ver hoja separada

X la memoria descriptiva, las reivindicaciones, o los dibujos (indicar abajo los elementos específicos) o las reivindicaciones Nos. 4-6 y 8-17 (todo parcialmente) son tan confusas que ninguna opinión sustancial pudo ser establecida (especificar):
ver hoja separada

X las reivindicaciones, o dichas reivindicaciones Nos. 4-6 y 8-17 (todo parcialmente) no están soportadas adecuadamente por la memoria descriptiva, lo cual no permite que una opinión significativa sea formada.

X las reivindicaciones Nos. 9-7 (parcialmente) no han sido objeto de búsqueda internacional.

2. Un examen preliminar internacional significativo no pudo llevarse a cabo debido a que la lista de secuencias nucleótido y/o aminoácido no cumple con los estándares provistos por el Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

_____ la forma escrita no ha sido suministrada o no cumple con los estándares.

_____ la forma legible por computador no ha sido suministrada o no cumple con los estándares.

112

**INFORME DEL EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL**

Solicitud internacional No. PCT/EP 03/05762

V. Declaración motivada, bajo el Art. 35(2) con relación a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha declaración

1. Declaración

Novedad (N)	SI: Reivindicaciones 4 y 8-17
	NO: Reivindicaciones 1-3 y 5-7
Nivel inventivo (IS)	SI: Reivindicaciones 4
	NO: Reivindicaciones 1-3, 5-7 y 8-17
Aplicación Industrial (IA)	SI: Reivindicaciones (ver hoja separada)
	NO: Reivindicaciones

2. CITACIONES Y EXPLICACIONES

Ver hoja anexa

**INFORME DEL EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL**

Solicitud internacional No. PCT/EP 03/05762

Re Item III

No establecimiento de opinión en consideración con la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.

III.1). Regla 67.1 (iv) PCT y Artículo 34 (4)(a)(i) PCT

Las reivindicaciones 1, 8 y 9 (y las reivindicaciones 5, 7 en lo que contienen depende de la reivindicación 1 y las 11-17 en lo que contienen dependen de las reivindicaciones 8 ó 9) en relación con la materia objeto considerada por esta Autoridad a ser cubierta por las provisiones de la Regla 67.1 (iv) PCT. En consecuencia, no se formulará opinión con respecto a la aplicabilidad industrial de la materia objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34 (4)(a)(i) PCT).

III.2). Artículos PCT 5 y 6.

Esta solicitud no reúne los requerimientos de los artículos 5 y 6 PCT, porque las reivindicaciones 4-6 y 8-17 no son claras, no están suficientemente sustentadas y la invención no está suficientemente divulgada por la descripción.

III.2.1). Las actuales reivindicaciones 9-10 (y las 11-17 en lo que contienen que depende de ellas) en relación con el tratamiento de una enfermedad la cual realmente no está bien definida. El uso de la definición "que baja los niveles de LDL, Lp(a) y/o VLDL en un mamífero" en el contexto actual se considera que conduce a una carencia de claridad dentro del significado del Artículo 6 PCT. No es totalmente posible determinar la enfermedad para la cual la protección legítimamente puede ser solicitada.

III.2.2). Las actuales reivindicaciones 4-6, 8-13 y 17 se refieren a una combinación la cual no está del todo definida (reivindicaciones 8-11, 13 y 17: "otro agente activo") o definida por referencia a las características o propiedades deseables, denominadas "un agente anti-hiperlipidémico", "un agente que eleva el HDL en plasma", "un agente anti-hipercolesterolémico", "un inhibidor de la biosíntesis de colesterol", "un inhibidor de la HMG-CoA reductasa", "un inhibidor de la HMG-CoA sintasa", "un inhibidor de la escualeno epoxidasa", "un inhibidor de la escualeno sintetasa", "un inhibidor ACAT", "un inhibidor de la absorción de colesterol", "una resina de intercambio aniónico secuestrante de ácido biliar", "un inductor del receptor LDL", "un inhibidor de absorción de colesterol", "fibratos", "vitaminas antioxidantes", "un bloqueador β ", "un antagonista del receptor (AT1) de angiotensina II", "un inhibidor de la enzima que convierte la angiotensina", "un inhibidor de renina", "un inhibidor de agregación plaquetaria", "un antagonista del receptor de fibrinógeno" y "un antagonista del receptor glicoproteína IIb/IIIa fibrinógeno" todas las reivindicaciones 4-6 y 12.

INFORME DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud internacional No. PCT/EP 03/05762

Las reivindicaciones cubren todas las preparaciones de combinación que tienen esta característica o propiedad, considerando que la solicitud proporciona soporte dentro del significado del Artículo 6 PCT y divulgación dentro del significado del Artículo 5 PCT solamente para un número muy limitado de tales preparaciones de combinación. En el caso actual, las reivindicaciones por tanto carecen de soporte, y la solicitud por tanto carece de divulgación.

Independiente de la argumentación anterior, las reivindicaciones también carecen de claridad (Artículo 6 PCT). Se hace un intento para definir la combinación por referencia al resultado a ser alcanzado. De nuevo, esto conduce a una carencia de claridad contraria al Artículo 6 PCT.

Solamente aquellas partes de la preparación de combinación en las que el probucol, ácido nicotínico, niacinamida, vitamina B6, vitamina B12, vitamina B3, aspirina, β -caroteno, vitamina E, vitamina C, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, atorvastatina y simvastatina (ver reivindicaciones 12 y 14-16) se caracterizan como segundo componente activo parecen estar definidas estructuralmente, sustentadas y divulgadas.

III.3). Regla 66.1(e) PCT.

Solamente aquellas partes que se refieren al uso de los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) para el tratamiento de los estados de enfermedad real y definida mencionados en las reivindicaciones 1 y 7, i.e. hiperlipidemia y las condiciones siguientes asociadas con la hiperlipidemia: aterosclerosis, angina de pecho, enfermedad de la arteria carótida, arterioesclerosis cerebral, xantoma, CHD, ataque isquémico, restenosis después de angioplastia, enfermedad vascular periférica, claudicación intermitente, infarto al miocardio, dislipidemia y lipemia post-prandial y parecen estar claras, concisas y suficientemente argumentadas por la descripción. El examen será subsiguientemente proseguido basado en los compuestos mencionados específicamente y sus usos terapéuticos específicos reivindicados (i.e. materia para la cual ha sido extendido un Informe de búsqueda Internacional (Regla 66.1(e) PCT)).

A este respecto, se ha mencionado que una búsqueda completa se hizo sobre la preparación de combinación según se define por las reivindicaciones 4 y 14-17 y subsiguientemente se examinó sin coartación.

Re Item V

Declaración argumentada bajo la Regla 66.2 (a)(II) en consideración a la novedad, nivel inventivo ó aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan tal declaración.

INFORME DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud internacional No. PCT/EP 03/05762

Para la evaluación de las actuales reivindicaciones 1-17 sobre la pregunta si ellas son aplicables industrialmente, no existen criterios unificados en los Estados Contratantes del PCT. La patentabilidad también puede ser dependiente de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como aplicable industrialmente la materia objeto de reivindicaciones para el uso de un compuesto en un tratamiento médico, pero puede permitir, sin embargo, reivindicaciones para un compuesto conocido para primer uso en tratamiento médico y el uso de tal compuesto para la fabricación de un medicamento para un tratamiento médico nuevo.

La atención de la solicitud se extiende al hecho que la opinión actual expresada como novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial se refiere solamente a la materia para la cual ha sido extendido un informe de búsqueda internacional, i.e. para el uso de compuestos de acuerdo con la fórmula (I) opcionalmente en combinación con otros agentes terapéuticos como se define en las reivindicaciones 4 y 14-17 en relación con el tratamiento de los estados de enfermedad reales y definidos mencionados en las reivindicaciones 1 y 7, i.e. hiperlipidemia y las condiciones siguientes asociadas con la hiperlipidemia: aterosclerosis, angina de pecho, enfermedad de la arteria carótida, arterioesclerosis cerebral, xantoma, CHD, ataque isquémico, restenosis después de angioplastia, enfermedad vascular periférica, claudicación intermitente, infarto al miocardio, dislipidemia y lipemia post-prandial.

V.1). Documentos del Arte Previo.

Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: WO-A-0034241

D2: US6011155

D3: US6166063

El examen se llevó a cabo asumiendo que la prioridad de la solicitud es válida. Sin embargo, la atención de la Solicitud se extiende al hecho que los documentos que han sido citados en los documentos de búsqueda como "E" ó "P" pueden llegar a ser relevantes en la fase del examen nacional/regional.

V.2). Artículo 33(2) PCT.

Las actuales reivindicaciones no reúnen los requerimientos del Artículo 33 (1) PCT, porque la materia objeto de las reivindicaciones 1-3 y 5-7 no están conforme a los criterios de novedad consagrados en el Artículo 33 (2) PCT.

V.2.1). D1 divulga el uso de N-(glicil sustituido)-2-cianopirrolidinas de acuerdo con la fórmula (I), que incluye el compuesto 1c de la actual solicitud y sales aceptables farmacéuticamente de el (ejemplo 1; reivindicación 4; página 1, parágrafo 3) para el tratamiento de condiciones mediadas por dipeptidil peptidasa-IV (DPP-IV)

(página 1, párrafo 2; ejemplos 2-12; reivindicaciones 1-7). También se describen composiciones que comprenden compuestos de acuerdo con la fórmula (I) en la página 17 párrafo 4- página 18, párrafo 1. En adición, esto supone que los compuestos en virtud de su actividad farmacológica son útiles para "reducir la mortalidad y la morbilidad después del infarto al miocardio" (página 7, párrafo 2). El infarto al miocardio comúnmente se conoce por representar una condición asociada con la hiperlipidemia. La actual solicitud describe las condiciones asociadas con la hiperlipidemia en términos de "reducción de la necrosis después del infarto al miocardio" (ver las reivindicaciones 7 y 13). Esto descubre el tratamiento del infarto al miocardio después que el evento ha pasado y también incluye la prevención de la muerte en su más amplia interpretación. Por esta razón, D1 se dirige al tratamiento de los mismos pacientes que sufren de infarto al miocardio. Por lo tanto, la novedad de las reivindicaciones 1-3 y 5-7 se anticipa por lo divulgado en D1.

V.2.2). La actual reivindicación 3 se delinea como que la composición se reivindica con un primer uso médico unido a ella. Esta manera de reivindicar solamente se puede permitir para un así llamado "primer uso médico". Por lo tanto, cualquier documento del arte previo que divulgue una composición que comprenda los compuestos específicos en relación con la terapia destruye la novedad de la actual reivindicación 1 (ver D3). Por lo tanto el uso terapéutico en la reivindicación 3 no es una característica limitante para la composición. En este contexto, D2 está destruyendo la novedad para la reivindicación 1 puesto que divulga composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de acuerdo con la fórmula (I) (ejemplos 47, 49 y 53; reivindicaciones 5,9 y 10). Por lo tanto D2 es relevante para la novedad de la materia objeto de la reivindicación 3.

V.2.3). Por razones similares, D3 es igualmente relevante para la novedad de la reivindicación 3 porque este describe una composición de tableta que contiene el compuesto 1c de la actual solicitud (columna 16, líneas 1-26 y reivindicaciones 1-5).

V.3). Artículo 33 (3) PCT.

Las actuales reivindicaciones no reúnen los requerimientos del Artículo 33 (1) PCT porque la materia objeto de las reivindicaciones 8-17 no está conforme a los criterios involucrados para un nivel inventivo como se consagra por el Artículo 33 (3) PCT.

V.3.1). Las actuales reivindicaciones 1-3 y 5-7 no son novedosas y en consecuencia no se puede considerar que cumplan los requerimientos del Artículo 33 (3) PCT.

V.3.2). A causa de que se conoce el uso de compuestos de acuerdo con la fórmula (I) en relación con el infarto al miocardio (ver D1), y el hecho que una persona versada en el arte es conocedora del uso conocido del segundo ingrediente activo como se define en las reivindicaciones 4, 12 ó 14-16 en hiperlipidemia o enfermedades asociadas, el uso de la preparación de combinación como se define en las reivindicaciones 8-17 no puede ser considerado como inventivo. El uso de una combinación de 2 o más ingredientes activos los cuales ya son conocidos individualmente por ser útiles en la misma aplicación terapéutica solamente puede

112
117

ser considerado como inventivo cuando se puede asignar al uso de la composición un efecto sorprendente. Un efecto sinergista podría servir como tal efecto sorprendente. A este respecto, la solicitud carece de evidencia que sustente que podría contar para la presencia de un nivel inventivo por la combinación de compuestos de acuerdo con la fórmula (I) y el segundo ingrediente activo como se define en las reivindicaciones 4 ó 12 ó 14-16 en relación con la modulación de la hiperlipidemia y/o condiciones asociadas con la hiperlipidemia.

V.4.1). Para la evaluación de las actuales reivindicaciones 1-17 sobre la pregunta si ellas son aplicables industrialmente, no existen criterios unificados en los Estados Contratantes del PCT. La patentabilidad también puede ser dependiente de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como aplicable industrialmente la materia objeto de reivindicaciones para el uso de un compuesto en tratamiento médico, pero puede permitir, sin embargo, reivindicar un compuesto conocido para primer uso en tratamiento médico y el uso de tal compuesto para la fabricación de un medicamento para un tratamiento médico nuevo.

V.4.2). Generalmente, las reivindicaciones que se refieren a composiciones farmacéuticas o preparaciones de combinación se consideran como aplicables industrialmente ya que ellas pueden ser hechas o utilizadas en la industria o la agricultura. Por lo tanto las reivindicaciones 3 y 4 (y las reivindicaciones 5-7, 14-17 en lo que contienen que depende de ellas) se considera que cumplen los requerimientos del Artículo 33 (4) PCT.

V.5). Otras notas concernientes a la forma de las reivindicaciones:

V.5.1). Las reivindicaciones 5-6 y 14-17 deberían ser construidas como dependientes de una entidad única, i.e. ya sea un producto o un uso (Artículo 84 EPC).

V.5.2). La reivindicación 17 no contiene ninguna característica adicional que pudiera restaurar la novedad o el nivel inventivo de las reivindicaciones precedentes, por lo tanto se considera que es como superflua (Artículo 84 EPC).

2756
Tasha: 18 Feb 2004

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

RECEIVED
23 SEP 2004

Applicant's or agent's file reference 4-32514AUSN	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/100)
International application No. PCT/EP 03/05762	International filing date (day/month/year) 02.08.2003	Priority date (day/month/year) 03.08.2002
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC A61K31/40		
Applicant NOVARTIS AG		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 8 sheets, including this cover sheet.
☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions under the PCT).
These annexes consist of a total of sheets.

EPO - DG 1

01.11.2004

3. This report contains indications relating to the following items:

I	☒	Basis of the opinion
II	☐	Priority
III	☒	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
IV	☐	Lack of unity of invention
V	☒	Reasoned statement under Rule 68.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
VI	☐	Certain documents cited
VII	☐	Certain defects in the international application
VIII	☐	Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 19.12.2003	Date of completion of this report 23.09.2004
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office - P.B. 6818 Patentaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 apo nl Fax: +31 70 340 - 3018	Authorized Officer van der Kooij, M Telephone No. +31 70 340-4808 

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP 03/05762**

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17):*

Description, Pages

1-22 as originally filed

Claims, Numbers

1-17 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

121 120

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP 03/05762**

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application,
- ☒ claims Nos. 1, 4-8 and 8-17 (all partially)

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 1 (and 5-7 as far as depending on claim 1) and 8-9 (and 11-17 as far as depending on 8 and 9) (all with respect to industrial applicability) relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

- ☒ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. 4-8 and 8-17 (all partially) are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

see separate sheet

- ☒ the claims, or said claims Nos. 4-8 and 8-17 (all partially) are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

- ☒ no international search report has been established for the said claims Nos. 9-17 (partially)

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard.
- ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard.

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	4 and 8-17
	No: Claims	1-3 and 5-7
Inventive step (IS)	Yes: Claims	4
	No: Claims	1-3, 5-7 and 8-17
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	(see separate sheet)
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

III.1). Rule 67.1(iv) PCT and Article 34(4)(a)(i) PCT.

Claims 1, 8 and 9 (and claims 5-7 as far as dependent on claim 1, and 11-17 as far as dependent on claims 8 or 9) relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

III.2). Articles 5 and 6 PCT.

This application does not meet the requirements of Article 5 and 6 PCT, because claims 4-6 and 8-17 are not clear, nor sufficiently supported and the invention is not sufficiently disclosed by the description.

III.2.1). Present claims 9-10 (and 11-17 as far as depending on them) relate to the treatment of a disease which actually is not well defined. The use of the definition "lowering LDL, Lp(a) and/or VLDL levels in a mammal" in the present context is considered to lead to a lack of clarity within the meaning of Article 6 PCT. It is not fully possible to determine the disease for which protection might legitimately be sought.

III.2.2). Present claims 4-6, 8-13 and 17 relate to a combination which are not defined at all (claims 8-11, 13 and 17: "another active agent") or defined by reference to desirable characteristics or properties, namely "an antihyperlipidemic agent", "a plasma HDL-raising agent", "an antihypercholesterolemic agent", "a cholesterol biosynthesis inhibitor", "an HMG-CoA reductase inhibitor", "an HMG-CoA synthase inhibitor", "a squalene epoxidase inhibitor", "a squalene synthetase inhibitor", "an ACAT inhibitor", "a cholesterol absorption inhibitor", "a bile acid sequestrant anion exchange resin", "an LDL receptor inducer", "a cholesterol absorption inhibitor", "fibrates", "antioxidant vitamins", "a B-blocker", "an angiotensin II receptor (AT1) antagonist", "an angiotensin-converting enzyme inhibitor", "a renin inhibitor", "a platelet aggregation inhibitor", "a fibrinogen receptor antagonist" and "a glycoprotein IIb/IIIa fibrinogen receptor antagonist" (all claim 4-6 and 12).

The claims cover all combination preparations having this characteristic or property, whereas the application provides support within the meaning of Article 6 PCT and disclosure within the meaning of Article 5 PCT for only a very limited number of such combination preparations. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure.

Independent of the above reasoning, the claims also lack clarity (Article 6 PCT). An

attempt is made to define the combination by reference to a result to be achieved.

Again, this results in a lack of clarity contrary to Article 6 PCT.

Only those parts of the combination preparation whereby probucol, nicotinic acid, niacinamide, vitamin B6, vitamin B12, vitamin B3, aspirin, β -carotene, vitamin E, vitamin C, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, atorvastatin and simvastatin (see claims 12 and 14-16) is characterized as second active component appear to be structurally defined, supported and disclosed.

III.3). Rule 66.1(e) PCT.

Only those parts relating to the use of compounds according to formula (I) for the treatment of the real and defined disease states mentioned in claims 1 and 7, i.e. hyperlipidemia and the following conditions associated with hyperlipidemia: atherosclerosis, angina pectoris, carotid artery disease, cerebral arteriosclerosis, xanthoma, CHD, ischemic stroke, restenosis after angioplasty, peripheral vascular disease, intermittent claudication, myocardial infarction, dyslipidemia and post-prandial lipemia and appear to be clear, concise and sufficiently supported by the description. The examination will subsequently be prosecuted based on the specifically mentioned compounds and their claimed specific therapeutic use (i.e. to matter for which an international search report has been drawn up (Rule 66.1(e) PCT)).

In this respect, it has to be mentioned that a complete search was performed on the combination preparation as defined by claims 4, and 14-17, and will subsequently be examined without constraints.

Re Item V

Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

For the assessment of the present claims 1-17 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

The Applicant's attention is drawn to the fact that the present opinion expressed as to novelty, inventive step and industrial applicability refers only to matter for which an

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/EP 03/05762

International search report has been drawn up, i.e. for the use of compounds according to formula (I) optionally in combination with other therapeutic agents as defined in claims 4 and 14-17 in relation to the treatment of the real and defined disease states mentioned in claims 1 and 7, i.e. hyperlipidemia, and the following conditions associated with hyperlipidemia: atherosclerosis, angina pectoris, carotid artery disease, cerebral arteriosclerosis, xanthoma, CHD, Ischemic stroke, restenosis after angioplasty, peripheral vascular disease, Intermittent claudication, myocardial infarction, dyslipidemia and post-prandial lipemia.

V.1). Prior art documents.

Reference is made to the following documents:

D1: WO-A-0034241

D2: US6011155

D3: US6166063

The examination has been carried out assuming that the priority of the application is valid. However, the Applicant's attention is drawn to the fact that the documents which have been cited in the search report as "E" or "P" documents may become relevant in the national/regional examination phase.

V.2). Article 33(2) PCT.

Present claims do not meet the requirements of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1-3 and 5-7 are not conform the criteria of novelty set forth by Article 33(2) PCT.

V.2.1). D1 discloses the use of N-(substituted glycyI)-2-cyanopyrrolidines according to formula (I), including compound 1c of the present application and pharmaceutically acceptable salts thereof (example 1; claim 4; page 1, paragraph 3) for treating conditions mediated by dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV) (page 1, paragraph 2; examples 2-12; claims 1-7). Also compositions comprising compounds according to formula (I) are described on page 17 paragraph 4-page 18, paragraph 1. In addition, it is expected that the compounds by virtue of their pharmacological activity are useful for "reducing mortality and morbidity after myocardial infarction" (page 7, paragraph 2). Myocardial infarction is commonly known to represent a condition associated with hyperlipidemia. The present application describes the conditions associated with hyperlipidemia in terms of "reduction in necrosis after myocardial infarction" (see claims 7 and 13). This comes down to treating myocardial infarction after the event happened

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/EP 03/05762

and includes also the prevention of dying in its broadest interpretation. For this reason, D1 is aimed to treat the same patients suffering from myocardial infarction.

Therefore, the novelty of claims 1-3 and 5-7 is anticipated by the disclosure of D1.

V.2.2). Present claim 3 is drafted as composition claims with a first medical use linked to it. This manner of claiming is only allowable for a so-called "first medical use". Thus, any prior art document disclosing a composition comprising the specific compounds in relation to therapy is novelty destroying to present claim 1 (see D3). The therapeutic use in claim 3 is therefore not a limiting feature for the composition.

In this context, D2 is novelty destroying for the claim 1 as it discloses pharmaceutical compositions comprising compounds according to formula (I) (Examples 47, 49 and 53; claims 5, 9 and 10). Hence, D2 is relevant for the novelty of the subject-matter of claim 3.

V.2.3). For similar reasons, D3 is equally relevant for the novelty of claim 3 because it describes tablet composition containing compound 1c of the present application (column 16, lines 1-26 and claims 1-5).

V.3). Article 33(3) PCT.

Present claims do not meet the requirements of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 8-17 are not conform the criteria of the involvement of an inventive step as set forth by Article 33(3) PCT.

V.3.1). Present claims 1-3 and 5-7 are not novel and consequently can not be regarded to fulfill the requirements of Article 33(3) PCT.

V.3.2). Because the use of compounds according to formula (I) in relation to myocardial infarction is known (see D1), and the fact that the skilled person is aware of the known use of the second active ingredient as defined in claims 4, 12 or 14-16 in hyperlipidemic or associated diseases, the use of the combination preparation as defined in claims 8-17 can not be regarded as inventive. The use of a combination of two or more active ingredients which individually are already known to be useful in the same therapeutic application can only be regarded as inventive when a surprising effect can be assigned to the use of the combination. A synergistic effect *could* serve as such a surprising effect. In this respect, the application lacks supportive evidence that could account for the presence of a inventive step for the combination compounds according to formula (I) and the second active ingredient as defined in claims 4 or 12 or 14-16 in relation to modulating hyperlipidemia and/or conditions associated with hyperlipidemia.

V.4). Article 33(4) PCT.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/EP 03/05762

V.4.1). For the assessment of the present claims 1-17 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

V.4.2). Claims relating to pharmaceutical compositions or combination preparations are generally considered as industrial applicable since they can be made or used in industry or agriculture. Therefore, claims 3 and 4 (and claims 5-7, 14-17 as far as depending on them) are considered to fulfill the requirements of Article 33(4) PCT.

V.5). Further notes concerning form of claims:

V.5.1). Claims 5-8 and 14-17 should be construed as to depend on a single entity, i.e. either a product or a use (Article 84 EPC).

V.5.2). Claim 17 does not contain any additional features which could restore novelty or inventive step of the preceding claims en is therefore regarded as being superfluous (Article 84 EPC).

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
JIMENA ESCOBAR URIBE.
Apoderado(a)

REFERENCIA:	Radicación N°	04-128294
	Solicitud Internacional	PCT/EP03/05762
	Fecha límite fase nacional	03/01/2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio N°	1543
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486, de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la oficina de comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la Decisión 486.

Cúmplase
Dado en Bogotá D C,

8 6 DIC. 2005


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe División de Nuevas Creaciones

202051