

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

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

www.escobaruribe.com - info@escobaruribe.com

2810/P

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 05-027433-00005-0000 Fee: 2006-05-09 14:26:57
Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra: 11 PATENTE Y II Ene 379 FASE NACIONAL II
Act 444 RESPUESTA REQUE Folios: 9

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. 05.027.433

Solicitud de patente a nombre de **Novartis AG**

Respuesta a la oposición presentada por **TECNOQUÍMICAS S.A.**

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. 1492 notificado por fijación en lista el 10 de febrero de 2006, por medio del cual se corrió traslado de la oposición presentada por la sociedad TECNOQUÍMICAS S.A., contra la solicitud de patente de la referencia, correspondiente a la invención titulada "Proceso para la fabricación de valsartán" me permito manifestar lo siguiente:

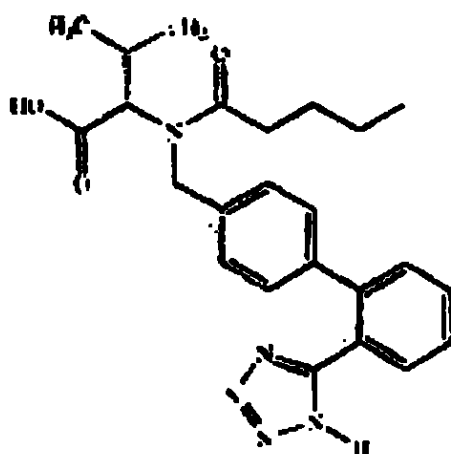
1. PRETENSIONES DE LAS OPOSICIONES:

Me opongo a la pretensión del escrito de oposiciones por cuanto, como se demuestra más adelante, la invención presentada por mi mandante sí cumple los requisitos de novedad y nivel inventivo, y en consecuencia, se debe otorgar el privilegio de patente de invención y expedir el título correspondiente.

2. ARGUMENTOS QUE PRESENTA EL Oponente:

El Opositor manifiesta en su escrito radicado bajo el número 05027433, acápite III, (fundamentos de la oposición) que:

"...el principio activo Valsartán, también conocido como (S)- N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl- N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl) biphenyl-4-ylmethyl]amine y de fórmula



al igual que ciertos métodos para su síntesis se conocen al menos desde la publicación en marzo 21 de 1985 de la patente US 5,399,578, de título "Aryl Compounds". Vale anotar que el principio activo en cuestión se comercializa profusamente en el mundo..."

Además señala que:

"De la misma manera, se conoce que Valsartán es una molécula con actividad como antagonista de la angiotensina II o Antibipertensivo, ya que tiene acción sobre el receptor de subtipo AT1; normalmente es prescrito para el tratamiento de la Hipertensión, pero se ha encontrado que en la patente US 6,395,728 publicada en mayo 28 de 2002 esta sustancia puede emplearse para el tratamiento de la diabetes relacionada con la hipertensión."

"Ahora bien, en cuanto al conocimiento de Valsartán y/o sus intermediarios en la literatura se encuentran varias referencias, en su mayoría anteriores a la fecha de prioridad de la presente solicitud, entre ellas:

- US 5,399,578 (21-03-1995)
- US 5,260,325 809-11-1993
- WO 97/30036 (21-08-1997)
- US 5,965,592 (12-10-1999)
- US 6,271,375 (07-08-2001)
- WO 02/06253 (24-01-2002)

La síntesis de valsartán descrita en la patente US 5,399,578, citada por el solicitante, describe que la misma involucra la reacción de un grupo cianobifenilcarbaldehído con L-valina metilester clorhidrato en presencia de cianoborohidruro de sodio, produciendo N-[(2'-cianobiphenyl-4-yl)methyl]-(L)-valine methyl éster. Este último reacciona con trimetilamina y n-valeril clorhidrato para dar N-valeryl-N-[(2'-cianobiphenyl-4-yl)-4-yl)methyl]-(L)-valine methyl éster. Posteriormente, este último producto se hace reaccionar con tributyltin azida para llegar a obtener de esa manera a Valsartán (el subrayado es mío)

Sobre el particular me permito manifestar que la afirmación realizada por el opositor a este respecto resulta ser totalmente irrelevante, toda vez que como ese

despacho podrá ver, la presente invención no está reivindicando el compuesto valsartán per se.

De hecho, una persona versada en la materia que lea la parte introductoria de la memoria descriptiva, notará que esta invención hace referencia a un proceso para la fabricación de un bloqueador del receptor de angiotensina y sales del mismo y a los intermediarios novedosos y a los pasos del proceso.

Como se establece en la página 1 y 2 de la presente descripción, los bloqueadores del receptor de angiotensina comprenden un elemento estructural común. Una persona versada en la materia sabe que la formación del anillo de tetrazol es un paso crítico en la fabricación de dichos compuestos.

En la técnica anterior, antes de la fecha de prioridad de la presente invención, se sabía que para llegar a estos bloqueadores del receptor de angiotensina caracterizados por este anillo de tetrazol, era necesario comenzar a partir de derivados de ciano correspondientes que reaccionaban con HN_3 (AZIDA) o una sal de metal alcalino de la misma, o un derivado de alinda órgano-estaño.

El examinador podrá constatar que el compuesto azida es una sustancia química que presenta grandes problemas de contaminación y que su manipulación dentro de un proceso de fabricación, puede acarrear enfermedades y efectos adversos en las personas que tienen contacto con tal sustancia o con sus derivados además del riesgo que significa su presencia a nivel de trazas dentro del producto terminado.

En consecuencia, se hacía necesaria la búsqueda de nuevas variantes del proceso que sean alternativas que ayuden a obviar la participación de la azida o los derivados de la misma en los pasos de la producción de los bloqueadores del receptor de angiotensina.

En este sentido, cabe resaltar que a lo largo de la argumentación presentada por el opositor, parece ser que el mismo no entendió cuál era la necesidad existente en el estado del arte y cuál es la solución novedosa e inventiva presentada por la presente solicitud, es decir lograr producir bloqueadores del receptor de angiotensina mediante vías alternativas que obvien la participación de un compuesto químico tan nocivo para el ser humano y para el medio ambiente como lo es la azida y sus derivados, en especial aquellos derivados como las sales de estaño de azida.

En consecuencia, resulta totalmente irrelevante y sin fundamento lo establecido por el opositor en cuanto a que *el procedimiento en cuestión es una simple yuxtaposición de conocimientos rutinarios para personas versadas*, ya que el hecho de que participen reacciones conocidas en la técnica dentro de un proceso novedoso e inventivo como el descrito en la presente solicitud, no tiene por qué afectar la novedad ni el nivel inventivo de la presente invención. De hecho, una invención surge como la necesidad de solucionar y superar inconvenientes que han persistido en el estado de la técnica, en el presente caso la necesidad de crear vías alternativas más limpias y más seguras para la producción de receptores de angiotensina y además, no es relevante el hecho de que las reacciones sean conocidas, lo realmente importante

es su participación novedosa dentro de un proceso para la obtención de Valsartán o de una sal del mismo.

De otra parte el opositor indica en el numeral 3.2 de la oposición radicada bajo el número 05027433 que:

"En primer término en este punto hago notar que no existe en la solicitud en curso demostración alguna, diferente a la afirmación del solicitante, en el sentido de que el producto final obtenido por el proceso reivindicado presente "mayor rendimiento y pureza, menor contaminación y mayor economía"..."

El proceso reivindicado, el cual es una vía alterna para la obtención del compuesto valsartán es una mejora sobre lo revelado en la técnica anterior, toda vez que contrario a lo que manifiesta el opositor, es notorio y sobresaliente por sí mismo el hecho de que ya no sea necesaria la participación de compuestos tan costosos y contaminantes para el hombre y el medio ambiente como los derivados de azida, en especial las sales de estaño. Adicionalmente, en cuanto a la pureza y al rendimiento, el examinador o la persona versada en la materia podrán notar a partir de los ejemplos de trabajo de la presente solicitud que tales características son sobresalientes como así se expone en cuanto al porcentaje del enantiómero obtenido para cada caso, es decir más del 98 por ciento lo cual se traduce en un mejor rendimiento y pureza del compuesto final obtenido a través del proceso reivindicado en esta solicitud.

El opositor continúa señalando que:

"...es necesario hacer notar que el proceso y los intermediarios de las reivindicaciones de la solicitud en estudio se definen en función de ciertas características y propiedades que son deseables para las mismas, circunstancia que al decir del Informe Internacional de Búsqueda practicado por la solicitud PCT equivalente -anexo- supone que en tanto "tales reivindicaciones cubren todos los procesos e intermediarios que posean esas características y propiedades", las mismas carecen de "apoyo" en el capítulo descriptivo, incumplen los requisitos de "divulgación" y "claridad" y "hacen imposible", por su inaceptable amplitud, que el examinador de patentes pueda realizar una búsqueda precisa de anterioridades relacionadas con el objeto que se reivindica.

Resulta inaceptable... que el solicitante caracterice el objeto reivindicado en función de los resultados que espera obtener luego de su aplicación..."

En este sentido, respetuosamente me permito decir que una persona versada en la materia que estudie detenidamente el capítulo reivindicatorio de la presente solicitud, entenderá que el objeto reivindicado es un proceso para la fabricación del compuesto de la fórmula (I), el cual se encuentra bien caracterizado por etapas o pasos, los cuales son: hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (IIa) con un compuesto de la fórmula (IIb); realizar la acilación del compuesto resultante (IIc) con un compuesto de la fórmula (IIId), la remoción de los grupos protectores y su subsiguiente aislamiento.

También, la presente invención busca la protección de los compuestos intermediarios novedosos (IIc) y (IIc') que participan en este proceso a fin de llegar al compuesto valsartán o a una de sus sales ya sin la necesidad de la

participación de azida o un derivado de la misma como anteriormente se enseñaba en la técnica anterior.

Si bien, el examinador europeo estableció una opinión escrita, con base en la cual el opositor basa sus oposiciones, es necesario recordar la existencia y aplicación del principio de independencia entre las oficinas de patentes, por lo cual, el examinador colombiano puede tener una visión más clara del objeto de la presente solicitud. Además, en cuanto al sustento de los compuestos intermedios y el proceso de fabricación del valsartán, atentamente dirijo la atención de ese despacho a las páginas 3 a 6 de la memoria descriptiva donde se revela el sustento para dicho proceso y a las páginas 14 línea 20 a 25 donde se halla el sustento para el compuesto IIc'.

De otra parte, el opositor en el documento presentado ante la oficina de patente como sustentación de la oposición inicialmente presentada, manifiesta que:

"Reitero a su Despacho la solicitud de negar el beneficio patentario para la totalidad de las reivindicaciones contenidas en el expediente en referencia, por los argumentos que fueron definidos en el escrito de oposición del 25 de octubre de 2005. Lo anterior, en tanto es evidente que el proceso para la fabricación de Valsartán revelado en esta solicitud carece de nivel inventivo por obra de la materia revelada en la patente americana US 5,399,578 publicada en marzo 21 de 1995, es decir antes de la fecha de prioridad de la solicitud en trámite.

En efecto, la anterioridad en cuestión conduce en esencia a la obtención de la misma materia ahora reivindicada-el principio activo "Valsartán", mediante la simple yuxtaposición de conocimientos y reacciones químicas ampliamente conocidas por personas expertas en síntesis."

En cuanto a esta afirmación, manifiesto que como se expuso más arriba, el opositor aparentemente no entendió el objeto de la presente invención, toda vez que no se está pretendiendo reivindicar el compuesto "Valsartán" en sí mismo, sino un proceso novedoso e inventivo para llegar al compuesto Valsartán, donde dicho proceso evita la participación de la azida o de derivados de la misma como las sales de estaño, tan costosas como contaminantes para el medio ambiente.

Respecto al documento US 5,399,578 mediante el cual el opositor establece la carencia de nivel inventivo de la presente solicitud, me permito exponer que este documento no conduciría de manera evidente a una persona versada en la materia al proceso ni a los compuestos intermedios novedosos revelados en esta solicitud, toda vez que no hace ninguna alusión o sugerencia a que se pueda obtener el compuesto por alguna vía alternativa. De hecho, la referencia D1 enseña que se debe utilizar la azida o un derivado de la misma para la obtención de los compuestos allí revelados.

En el acápite II Complemento de la información, el opositor expone que la reacción química que se lleva a cabo en la etapa a), es sólo una reacción de "BASE DE SCHIFF".

Con relación a esta manifestación del opositor, atentamente me permito decir que la utilización de reacciones conocidas en la técnica no implica que se esté afectando ni la novedad ni el nivel inventivo de la presente invención, toda vez que si el examinador estudia el proceso reivindicado en esta solicitud, podrá notar que es una disposición novedosa e inventiva de pasos que involucran compuestos intermediarios nuevos para la fabricación de Valsartán.

Este proceso novedoso e inventivo no necesita de la participación de la azida o de un derivado de azida de órgano-estaño que presentaba el problema de que en el producto final estuviera contaminado con cantidades tipo traza de componentes de estaño, este proceso por consiguiente hace una aportación sustancial al estado de la técnica en cuestión de la fabricación de valsartán, ya que es un proceso limpio, debido a que no contamina con los derivados de azida a los operarios ni al medio ambiente y adicionalmente resulta más rentable y mejorador del rendimiento en el producto final.

En adición a lo anterior, me permito manifestar que las reacciones presentadas por el opositor basadas en las reacciones generales expuestas en el libro de referencia, para el paso a) divulgado en la presente solicitud y para el paso de la acilación, son el resultado de un estudio del tipo hindsight, toda vez que el opositor, tuvo que tener en cuenta los compuestos novedosos intermediarios de la presente solicitud para realizar los esquemas de reacción, es decir, no hizo un esfuerzo intelectual previo más allá de la presentación de la prioridad de la presente invención a fin de establecer si sería evidente llegar a dichos compuestos y mucho menos establecer si sería obvio el no requerir del derivado de azida para llegar al compuesto de valsartán a partir de documentos como los citados que no sugieren ninguna alternativa que pudiera ser empleada sin la participación de la azida.

En este tipo de análisis, que por cierto no es permitido para desvirtuar el nivel inventivo de una invención, el opositor no enfocó su análisis en el momento en el que el solicitante planteó el problema de la intervención, es decir el proponer una vía de síntesis más limpia sin la participación de la azida o de un derivado de la misma, sino que se enfocó en la solución dada al problema planteado y en la búsqueda de documentos con conceptos análogos y remitiéndose a la enseñanza básica acerca de las reacciones de aminación reductiva.

A este respecto dirijo la atención de ese despacho al "*Manual para Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina*", publicado en la página Web de la Comunidad Andina, donde se establece en la página 74 en cuanto al nivel inventivo "...que la búsqueda de anterioridades se efectúa a *posteriori*, tomando como punto de partida la misma invención, ...el examinador debe realizar el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que ha tenido que afrontar el técnico con conocimientos medios en la materia en un momento en que la invención no era conocida, es decir antes de la invención". (el subrayado es mío)

En el presente caso, para el opositor puede resultar "obvio" que el objeto de la presente solicitud se derive de manera evidente de la materia objeto de los documentos citados como referencia junto con las enseñanzas del estado de la técnica en cuanto a reacciones generales, sin dar mayor importancia al planteamiento problema-solución presentado por el solicitante para lograr llegar a la solución del problema considerado por la invención en estudio. Es decir, que el opositor no hizo su análisis partiendo del problema mismo que existía en la técnica en el momento antes que el solicitante plantea el problema, sino que enfoca su estudio en el momento en que el problema ya fue resuelto.

Finalmente, me permito hacer una breve exposición de la materia de cada uno de los documentos citados por el opositor con a fin de que no quepa duda que la presente invención sí posee los requisitos de patentabilidad frente a los argumentos expuestos por el opositor y los documentos citados en el memorial de oposición.

2.1 Novedad

2.1.1 Documento US5,399,578 (D1)

Este documento hace referencia a compuestos de la fórmula (I) en los cuales el sustituyente R1 es un radical hidrocarbonato alifático sustituido o insustituido o sustituido por halógeno o un grupo hidroxilo. Al estudiar la descripción, que dicha invención también se encuentra dirigida a un proceso para la preparación de los compuestos allí revelados como así se establece en la columna 14, líneas 35 hasta la columna 15, línea 45.

En este sentido, dirijo la atención de ese despacho al hecho de que en la columna 15, entre las líneas 35 a 37, donde se establece claramente que para la preparación de los compuestos de la fórmula (I) se hace reaccionar el compuesto intermediario con azida o en particular con una sal tal como una sal de metal alcalino de la misma o con una azida órgano-estaño.

En consecuencia, ese despacho podrá notar que dicha referencia no afecta ni la novedad de la presente solicitud, toda vez que no revela un proceso igual al proporcionado en esta invención donde no participa la azida o un derivado de ésta. Por consiguiente, este documento no resulta relevante para desvirtuar la novedad de la presente invención.

2.1.2 Documento US5,260,325 (D2)

La referencia D2, se encuentra dirigida a amidas terciarias sustituidas novedosas de la fórmula (I), las cuales resultan ser útiles como antagonistas de la angiotensina II. Sin embargo, este documento también falla en enseñar de manera directa y nada ambigua un proceso como el de la presente solicitud donde no es ya necesaria la participación de la azida o un derivado de la misma. Por consiguiente, este documento no resulta relevante para desvirtuar la novedad de la presente invención.

2.1.3 Documento WO 97/30036 (D3)

El documento D3 revela derivados de anilo, o sales de los mismos en donde el sustituyente R1 es un grupo carboxilo, alcoxycarbonilo inferior o un tetrazol-5-il. Adicionalmente, hace alusión a un proceso para la preparación y a las composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos. Al mirar el capítulo reivindicatorio, en especial la reivindicación 9 dirigida al proceso, ese despacho notará que dicho proceso es totalmente distinto al revelado en la presente solicitud, toda vez que en el proceso de la referencia D3, los compuestos intermedios son distintos y además no se menciona ni la etapa de amination reductiva o la etapa de acilación presentadas en la memoria descriptiva de la solicitud en curso.

En consecuencia, este documento no resulta relevante para desvirtuar la novedad de la presente invención, ya que ni los intermedios ni las etapas allí reveladas son idénticas a lo divulgado en la presente solicitud.

2.1.4 Documento US5,965,592 (D4)

Este documento versa a cerca de compuestos de la fórmula (I) y sales de los mismos, donde el radical R1 es un radical hidrocarbonato alifático de 1 a 7 átomos de carbono; el sustituyente X1 es un carbonilo y X2 es un radical hidrocarbonato alifático divalente. En cuanto al proceso para la preparación de dichos compuestos, dirige la atención de ese despacho a la columna 13, líneas 50 a 55, donde se revela que los compuestos de dicho documento se pueden obtener por la reacción con azida o con un derivado de ésta. Por consiguiente, el proceso allí revelado es totalmente distinto del proceso reivindicado en la presente solicitud, toda vez que en la presente solicitud no se requiere de una azida para la obtención del valsartán y en consecuencia la materia objeto de la presente invención es novedosa sobre las enseñanzas del documento D4.

2.1.5 Documento US6,271,375 (D5)

La referencia D5 revela un proceso de metilación directa de feniltetrazoles útil para la preparación de los compuestos de la fórmula (II) intermedios para la síntesis de antagonistas de angiotensina II. Este documento revela un proceso útil para la síntesis de bencenos (tetrazol-5-il) 2 sustituidos, específicamente al proceso para la metilación en la posición orto de (tetrazol-5-il)benceno. Como ese despacho puede ver, el proceso revelado en esta referencia es totalmente distinto al expuesto y divulgado en la presente solicitud, en consecuencia este documento tampoco resulta relevante para desvirtuar la materia objeto de la presente invención.

2.1.6 Documento WO 02/06253 (D6)

La referencia D6 hace referencia a nuevas sales de Valsartán o sales amorfas cristalinas o parcialmente cristalinas de valsartán, también se refiere a la producción respectiva de tales formas y a las preparaciones farmacéuticas que contienen dichas sales. Al mirar el capítulo reivindicatorio de esta referencia,

presentado en la página 61, ese despacho podrá observar que tal invención no hace ninguna alusión a un proceso para la síntesis de valsartán, es más lo único que se revela es una sal de valsartán en forma de tetrahidrato o exahidrato con su correspondiente caracterización mediante cristalografía de rayos x. En consecuencia, dicho documento no afecta la novedad de la presente invención, toda vez que su materia objeto es bien distinta de la presente solicitud.

2.2. Nivel Inventivo

Al tener en cuenta las enseñanzas de cada uno de los documentos citados por el opositor en el numeral anterior, resulta claro que no pueden ninguno de ellos en alguna combinación de los mismo, afectar el nivel inventivo del proceso reclamado en la presente invención ni tampoco afectar el nivel inventivo de los compuestos intermediarios novedosos, toda vez que como se expuso anteriormente dichos documentos fallan en plantear un problema como el solucionado en la presente invención y mucho menos es sugerir una solución tan práctica e inventiva como la expuesta en la solicitud en estudio. De hecho, la mayoría de ellos enseña que los compuestos deben ser preparados mediante la participación de la azida o de un derivado de la misma.

En consecuencia, una persona versada en la materia no encontraría obvio o evidente el planteamiento de un proceso como el reivindicado en la presente solicitud a partir de enseñanzas como las divulgadas en los documentos D1 a D6 en combinación con lo enseñado en un texto básico de química orgánica citado por el opositor, toda vez que las invenciones citadas por el opositor enseñan procesos de producción con la participación de la azida o de derivados de la misma.

En vista de los argumentos presentados a lo largo de este memorial, respetuosamente solicito a ese Despacho, proseguir con el estudio de los requerimientos de patentabilidad de la presente solicitud sin sesgarse por la argumentación presentada por el opositor que como se dijo antes en este escrito no puede desvirtuar los requisitos de patentabilidad de la presente invención a través de los documentos citados.

Señor Superintendente,


JIMENA ESCOBAR URIBE
 C.C. 39.779.452 de Usaquen.
 T.P. 68.228