

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

66
60

2933/PCT

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E.

S.

D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Rad: 08-020917-00001-0000

Fec: 2008-05-17 14:31:25 Dep. 2020 NUECREACIONES

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act 329 CTOINFORMACION

Folios: 21

Re: Expediente No. 06.020.917

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, atentamente me permito presentar la opinión escrita junto con su traducción al español.

Señor Superintendente,



JIMENA ESCOBAR URIBE

C.C. 39.779.452 de Usaquén

T.P. 68228

TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORME EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL (I Capitulo de Tratado de Cooperación de Patentes) (PCT regla 44bis)

Referencia del solicitante o agente ON/4-33308A	RESPUESTA VENCE dentro de 4 meses	
No. Solicitud Internacional PCT/EP2004/008850	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 06/08/2004	Fecha de prioridad (día/mes/año) 08/08/2003
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC Vea información pertinente en al forma PCT/ISA/237		
Solicitante NOVARTIS AG.		

1. Este reporte internacional preliminar de patentabilidad (Capítulo I) es expedido por la Oficina Internacional en representación de la Autoridad de Búsqueda Internacional bajo la Regla 44 bis 1(a).
2. Este reporte en total tiene 6 hojas, incluyendo la portada.

1. Este informe contiene indicaciones que se relacionan con los siguientes puntos:

- ☒ Base del Informe
- ☒ Prioridad
- ☐ El no-establecimiento de opinión en relación con la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial
- ☒ Falta de unidad de invención
- ☒ Declaración motivada bajo el Art. 35(2) con relación a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citaciones y explicaciones que soportan dicha declaración
- ☐ Ciertos documentos citados
- ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional
- ☐ Ciertas observaciones en la solicitud internacional

4. La oficina internacional comunicará este reporte a las oficinas designadas de acuerdo con las reglas 44 bis.3(c) y 93 bis.1. pero no, excepto cuando el solicitante hace una expresa solicitud bajo el artículo 23(2), antes de la expiración de los 30 meses contados desde la fecha de prioridad (Regla 44bis.2).

Fecha de expedición de este repote

13/02/2006

Organización Mundial de la Propiedad Intelectual OMPI
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Suza

Fax: No. +41 22 74014 35

Oficial autorizado

Agnes Wittmann-Regis

Teléfono: No. +41 22 338 89 70

TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES

De: AUTORIDAD INTERNACIONAL DE EXAMINACIÓN PRELIMINAR

68

A: See form PCT/ISA/220	PCT OPINION ESCRITA (PCT Regla 43bis.1)	
	Fecha de Envío (día/mes/año) ver formato PCT/ISA/210 (segunda hoja)	
	RESPUESTA VENCE dentro de 2 meses contados desde la fecha de envío	
Referencia del solicitante o agente Ver formato PCT/ISA/220	Fecha de presentación internacional (día/mes/año)	Fecha de prioridad (día/mes/año)
Solicitud Internacional No. PCT/EP2004/008850	06/08/2004	08/08/2003
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07K14/655, C07K7/64		
Solicitante NOVARTIS AG		

1. Este opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes puntos:

- I. X Base de la opinion
- II. X Prioridad
- III. El no-establecimiento de opinión en relación con la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial
- IV. X Falta de unidad de invención
- V. X Declaración motivada conforme a la Regla 43bis.1 (a)(i) 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

2. SIGUIENTE ACCIÓN

Si una solicitud de examen preliminar internacional es hecha, esta opinión será usualmente considerada como una opinión escrita de la autoridad del examen preliminar internacional. Sin embargo, esto no aplica si el solicitante escoge otra autoridad como IPEA y la escogida IPEA ha notificado a la oficina internacional bajo la regla 66.1 bis (b) que opiniones escritas de la autoridad de búsqueda internacional no serán considerados.

En esta opinión, como se indica arriba, será considerada como una opinión escrita de la IPEA, el solicitante es invitado a presentar a la IPEA una respuesta escrita junto con, si fuera apropiado, modificaciones antes de la expiración de tres meses desde la fecha de envío del formato PCT/ISA/220 o antes de la expiración de 22 meses de la fecha de prioridad, cualquiera que expire con posterioridad.

Para opciones adicionales, ver formato PCT/ISA/220.

3. Para opciones adicionales ver notas de la formato PCT/ISA/220.

Nombre y dirección de la autoridad encargada del examen preliminar internacional:	Oficial Autorizado/ Examinador
Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel: +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Lopez García, F Teléfono: +49 89 2399-2171

694
6a

OPINION ESCRITA

Solicitud internacional No. PCT/EP2004/008850

I. BASE DEL INFORME

1. En relación con el **idioma**, esta opinión ha sido establecida con base en la solicitud internacional como fue presentada, a menos que se indique lo contrario en este ítem.

____ Esta opinión fue establecida con base en la traducción de la lengua original al siguiente idioma____, que es el idioma de traducción prescrito para los presupuestos de la búsqueda internacional. (bajo las reglas 12. 3 y 23.1 (b)).

2. 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:

a. tipo de material

____ lista de secuencias.

____ tabla relacionada con la lista de secuencias.

b. formato del material.

____ en formato escrito.

____ en formato de computador legible.

c. tiempo de presentación

____ contenido en la solicitud internacional como fue presentado.

____ presentado con la solicitud internacional en computador y legible a computador.

____ allegado subsiguientemente a esta autoridad para los propósitos de la búsqueda.

3. ____ En adición, en caso de que haya mas de una copia o versión de la lista de secuencias o/y tabla relacionada presentada, las requeridas opiniones relacionadas con que la información en la subsiguiente o adicionales copias son idénticas de aquellas de la solicitud como fue presentada y que no van mas allá de la solicitud como fue presentada, fueron proporcionadas.

4. Comentarios adicionales:

P
20

Casilla No. II Prioridad

1. ☐ Este reporte ha sido establecido o como si ninguna prioridad hubiese sido reivindicada dada a una falla en el cumplimiento de tiempo prescrito :
☐ una copia de la primera solicitud cuya prioridad ha sido reivindicada (regla 43bis.1 y 66.7 (a)).
☐ La traducción de la primera solicitud cuya prioridad ha sido reivindicada (regla 43bis. 1 y 66.7 (b)).
2. ☐ Este reporte ha sido establecido como si ninguna prioridad hubiese sido reivindicada debido a que la reivindicación de prioridad hubiese sido invalida (reglas 43bis.1 y 64.1). Por lo tanto, para el propósito de este reporte, la fecha de presentación internacional indicada arriba es considerada como la fecha relevante.
3. ☒ La autoridad de búsqueda internacional no ha sido capaz de considerar la validez de prioridad reivindicada porque una copia de la primera solicitud cuya prioridad ha sido invocada no estuvo para la autoridad de búsqueda preliminar en el momento en que la búsqueda era conducida (regla 17.1). Esta opinión fue establecida bajo la asunción de el día relevante es el día de la prioridad reivindicada.
4. Observación adicional innecesaria

IV. Falta de unidad de invención.

1. En respuesta a la invitación para restringir o pagar tasas adicionales, el solicitante ha:

☒ honorarios adicionales pagados

☐ honorarios adicionales de los países bajo protesta

☐ honorarios adicionales no pagados.

2. Esta autoridad encontró que el requisito de unidad de invención no es cumplido y escoge de acuerdo con la regla 68.1 no invitar al solicitante a restringir o pagar tasas adicionales.

3. Esta autoridad considera que el requisito de unidad de invención de acuerdo con la regla 13.1, 13.2 y 13.3 es

☐ cumplida

☒ no cumplida por las siguientes razones:

ver hoja separada

4. En consecuencia, las siguientes partes de la solicitud internacional fueron materia del examen preliminar internacional y se estableció un reporte de:

☒ todas las partes

☐ las partes relacionadas con las reivindicaciones Nos.

~~X²~~

1. Declaración

Aplicación Industrial (IA) SI: Reivindicaciones 1-6
NO: Reivindicaciones

Ver hoja separada

Re Item 1**Bases del Informe.**

1. El solicitante pago tasas adicionales para las invenciones 2 y 3. Por lo tanto, este informe se refiere a todas las invenciones citadas por la ISA, es decir, las invenciones 1-3.

Re Item IV**Carencia de Unidad de Invención**

2. Esta autoridad considera que hay 3 invenciones cubiertas por las reivindicaciones indicadas, como sigue:

Invención 1: Las reivindicaciones 5 (completamente); 1-4, 6(parcialmente)

Compuestos de fórmula II, sus procesos de preparación y sus usos en la preparación de los compuestos de fórmula I.

Invención 2: Las reivindicaciones 1-4, 6(parcialmente)

Compuestos de fórmula III, sus procesos de preparación y sus usos en la preparación de los compuestos de fórmula I.

Invención 3: Las reivindicaciones 1-4, 6(parcialmente)

Compuestos de fórmula IV, sus procesos de preparación y sus usos en la preparación de los compuestos de fórmula I.

Las razones por las cuales las invenciones no están unidas para formar un concepto inventivo general único, como lo requiere la regla 13.1 PCT, son las siguientes:

La regla 13.1 PCT exige que la "Solicitud Internacional se referirá a una invención solamente o a un grupo de invenciones de tal manera que unidas formen un concepto inventivo general único". La regla 13.2 PCT exige que la regla 13.1 PCT sea cumplida completamente solamente cuando hay una relación técnica entre aquellas invenciones que involucran una o más de las mismas de las características técnicas especiales correspondientes. La expresión "características técnicas especiales" significará aquellas características técnicas que definen una contribución con la cual cada una de las invenciones reivindicadas, considerada como un todo, hace sobre el arte previo.

Cada una de las invenciones anteriormente mencionadas se caracteriza por una "característica técnica especial" individual; no hay inter-relación técnica entre las 3 invenciones dichas.

A la luz de la descripción, el problema técnico a ser resuelto, podría ser considerado el suministro de un proceso para la preparación del compuesto de fórmula I.

Este problema se ha resuelto por una pluralidad de soluciones, como se definió en la reivindicación 1 en función de los diferentes compuestos de partida II-IV.

Esta pluralidad de soluciones puede, a priori, ser considerada como satisfactoria para los requerimientos de unidad en los cuales el suministro de los procesos para la preparación de los compuestos de fórmula I es una característica técnica especial que une estas diferentes soluciones.

Sin embargo, a la fecha prioritaria de las solicitudes de los procesos para la preparación de los compuestos de fórmula I ya eran conocidos en el arte:

(D1) WO 02010192 Proporciona el compuesto

PHE-{4(NHR1-C2H4-NH-CO-O)PRO}-PHG-D-TRP(R2)-LYS(epsilon-NHR3)TYR(4-BZL)-OH usado para la preparación de péptidos cíclicos de la presente fórmula I.

Por lo tanto, el concepto de unión antes mencionado ya no es actual.

El problema objetivo a la vista de D1 podría por lo tanto ser considerado como que sea el suministro de procesos alternativos para los compuestos de la fórmula I.

Por lo tanto, además las soluciones unificadas deberían referirse a grupos de compuestos que comparten un elemento estructural común que debe ser considerado como la característica técnica especial que proporciona la unidad. Por lo tanto, se debe considerar que se reúne la regla 13.2 PCT cuando las diferentes invenciones comparten una estructura química común que constituye una porción distintiva estructuralmente a la vista de lo existente en el arte previo.

Los procesos propuestos caracterizados por los compuestos de partida, de las fórmulas presentes II, III o IV, no comparten una estructura química común que constituya una porción estructuralmente distintiva a la vista de lo existente en el arte previo, D1, que pudiera ser considerada como una característica técnica especial dentro del significado de la regla 13.2 PCT. Entonces, cada compuesto II, III o IV deberá ser considerado como que define una invención diferente.

Como no se puede distinguir otra característica técnica la cual, a la luz del arte previo, se pudiera considerar como concepto unificante, hay carencia de unidad entre la pluralidad de las invenciones.

16
15

OPINION ESCRITA

Solicitud internacional No. PCT/EP 2004/008850

En conclusión, los grupos de las invenciones antes mencionadas, no están unidos por características técnicas especiales correspondientes o comunes y por lo tanto definen tres invenciones diferentes.

La solicitud, por esto no reúne los requerimientos de unidad de invención como se definen en las reglas 13.1 y 13.2 PCT.

Re Item V

Declaración argumentada con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que soportan tal declaración:

4. Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1	WO 02/10192 A (NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH; ALBERT RAINER (CH); LEWIS IAN (CH);NOV.) 7 February 2002 (2002-02-07)
D2	HUANG ZIWEI ET AL: "Main chain and side chain chiral methylated somatostatin analogs: syntheses and conformational analyses" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON , DC, US, vol. 114, 1992, pp 9390-9401, XP 002189302 ISSN: 0002-7863

5. Novedad de las Invenciones 1-3 (Art. 33 (2)PCT):

La materia objeto de las presentes invenciones 1-3 es novedosa, puesto que D1 utiliza un compuesto diferente de partida.

D2 divulga un proceso para la preparación de compuestos diferentes a aquellos de las presentes invenciones 1-3.

6. Nivel inventivo de las invenciones 1-3 (Art. 33(3) PCT):

D1 se considera el arte previo más cercano. Divulga procesos para la preparación del compuesto de la presente fórmula I.

La diferencia entre el proceso presente y el proceso de D1 es la utilización de diferentes compuestos de partida. No se ve otra diferencia.

La presente solución suministra como compuesto de partida el compuesto de fórmula II-IV. Esta solución resuelve el problema sin embargo no de una manera inventiva. Los compuestos presentes II-IV están tan

11
76

cercanos a los de D1 (ver p. 4, l. 15 y ejemplos 1-3) que un mérito inventivo solamente se podría reconocer en la presencia de una mejora o efecto sorprendente. Tal mejora o efecto sorprendente no es claro en la presente divulgación.

De otra manera, D1 divulga en la p. 3, l. 18-27 que los compuestos presentes de la fórmula I podrían ser obtenidos por ciclización de péptidos lineales de una manera tal que el compuesto I (A en D1) se obtenga. Teniendo en cuenta que los compuestos de fórmula I tienen una secuencia bien definida, la persona versada en el arte sería capaz de proporcionar diferentes péptidos que después de la ciclización dé el compuesto de fórmula I. Las soluciones presentes no son nada más que péptidos lineales diferentes que después de la ciclización dan el compuesto de fórmula I. Como no se ha mostrado un efecto sorprendente o inesperado, no se puede reconocer un nivel inventivo.

Por lo tanto, las reivindicaciones 1-2 no son inventivas.

Se sigue que los compuestos II-IV son evidentes para la persona versada de la divulgación de D1. Los compuestos II-IV son evidentes para la persona versada a partir de D1 debido a sus similitudes estructurales con el compuesto A o con el compuesto en la p.4, l. 15 de D1. Además, los compuestos II, IV no parecen contribuir de una manera inventiva al presente proceso (no se suministran evidencias) por lo tanto las reivindicaciones 3-5 tampoco son inventivas.

El proceso para la preparación de un compuesto no inventivo no se puede considerar inventivo en ausencia de otras características técnicas. La persona versada está bien enterada de la química de los péptidos. Por ejemplo, en la síntesis de péptidos comunes se incluye la etapa de adición de aminoácidos para la formación de enlaces amida. Por lo tanto, la reivindicación 6 tampoco es inventiva.

7. Aplicabilidad Industrial (Art. 33(4)PCT)

La materia objeto presente es aplicable industrialmente.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY
(Chapter I of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Rule 44bis)

Applicant's or agent's file reference ON/4-33308A	FOR FURTHER ACTION See item 4 below	
International application No. PCT/EP2004/008850	International filing date (<i>day/month/year</i>) 06 August 2004 (06.08.2004)	Priority date (<i>day/month/year</i>) 08 August 2003 (08.08.2003)
International Patent Classification (8th edition unless older edition indicated) See relevant information in Form PCT/ISA/237		
Applicant NOVARTIS AG		

1. This international preliminary report on patentability (Chapter I) is issued by the International Bureau on behalf of the International Searching Authority under Rule 44 bis.1(a).

2. This REPORT consists of a total of 10 sheets, including this cover sheet.

In the attached sheets, any reference to the written opinion of the International Searching Authority should be read as a reference to the international preliminary report on patentability (Chapter I) instead.

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

- | | |
|--|---|
| ☒ Box No. I | Basis of the report |
| ☒ Box No. II | Priority |
| ☐ Box No. III | Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability |
| ☒ Box No. IV | Lack of unity of invention |
| ☒ Box No. V | Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement |
| ☐ Box No. VI | Certain documents cited |
| ☐ Box No. VII | Certain defects in the international application |
| ☐ Box No. VIII | Certain observations on the international application |

4. The International Bureau will communicate this report to designated Offices in accordance with Rules 44bis.3(c) and 93bis.1 but not, except where the applicant makes an express request under Article 23(2), before the expiration of 30 months from the priority date (Rule 44bis .2).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 740 14 35	Date of issuance of this report 13 February 2006 (13.02.2006)
	Authorized officer Agnes Wittmann-Regis Telephone No. +41 22 338 89 70

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

REC'D 14 JUL 2005

PCT WIPO PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/EP2004/008850

International filing date (day/month/year)
06.08.2004

Priority date (day/month/year)
08.08.2003

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
C07K14/655, C07K7/64

Applicant
NOVARTIS AG

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☒ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☒ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA"). However, this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of three months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer

Lopez García, F

Telephone No. +49 89 2399-2171



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2004/008850

14
79

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
 - ☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b)).
2. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ in written format
 - ☐ in computer readable form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in computer readable form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2004/008850

Box No. II Priority

1. ☐ The following document has not been furnished:

- ☐ copy of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 43bis.1 and 66.7(a)).
- ☐ translation of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 43bis.1 and 66.7(b)).

Consequently it has not been possible to consider the validity of the priority claim. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date is the claimed priority date.

2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43bis.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.
3. ☒ The International Searching Authority has not been able to consider the validity of the priority claim because a copy of the earlier application whose priority has been claimed was not available to the International Searching Authority at the time that the search was conducted (Rule 17.1). This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date is the claimed priority date.
4. Additional observations, if necessary:

Box No. IV Lack of unity of invention

1. ☒ In response to the invitation (Form PCT/ISA/206) to pay additional fees, the applicant has:
- ☒ paid additional fees.
 - ☐ paid additional fees under protest.
 - ☐ not paid additional fees.
2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose not to invite the applicant to pay additional fees.
3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rule 13.1, 13.2 and 13.3 is
- ☐ complied with
 - ☒ not complied with for the following reasons:
see separate sheet
4. Consequently, this report has been established in respect of the following parts of the international application:
- ☒ all parts.
 - ☐ the parts relating to claims Nos.

0014

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2004/008850

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-6
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-6
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-6
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item I

Basis of the report

1. The applicant has paid additional fees for inventions 2 and 3. Therefore, this report relates to all the inventions cited by the ISA, namely, inventions 1-3.

Re Item IV

Lack of unity of invention

3. This Authority considers that there are 3 inventions covered by the claims indicated as follows:

Invention 1: Claims 5 (completely); 1-4, 6 (partially)

Compounds of formula II, their preparation process and their use in the preparation of the compounds of formula I.

Invention 2: Claims 1-4, 6 (partially)

Compounds of formula III, their preparation process and their use in the preparation of the compounds of formula I.

Invention 3: Claims 1-4, 6 (partially)

Compounds of formula IV, their preparation process and their use in the preparation of the compounds of formula I.

The reasons for which the inventions are not so linked as to form a single general inventive concept, as required by Rule 13.1 PCT, are as follows:

Rule 13.1 PCT demands that the "international application shall relate to one invention only or to a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept".

Rule 13.2 PCT demands that Rule 13.1 PCT shall be fulfilled only when there is a technical relationship among those inventions involving one or more of the same or corresponding special technical features. The expression "special technical features" shall mean those technical features that define a contribution which each of the claimed inventions, considered as a whole, makes over the prior art.

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2004/008850

Each of the aforementioned inventions is characterised by an individual "special technical feature"; there is no technical interrelation between the said 3 inventions.

In the light of the description the technical problem to be solved could be considered the provision of a process for the preparation of the compound of formula I.

This problem has been solved by a plurality of solutions as defined in claim 1 in function of the different starting compounds II-IV.

This plurality of solutions might, a priori, be considered as satisfying the requirements of unity in which the provision of processes for the preparation of compounds of formula I is the special technical feature linking these different solutions.

However, at the priority date of the applications processes for the preparation of compounds of formula I were already known in the art:

(D1) WO02010192 provides the compound
PHE-{4(NHR1-C2H4-NH-CO-O)PRO}-PHG-D-TRP(R2)-LYS(epsilon-NHR3)TYR(4-BZL)-O
H used for the preparation of cyclic peptides of present formula I.

Therefore, the aforementioned linking concept is not longer present.

The objective problem in view of D1 could therefore be considered to be the provision of alternative processes for the preparation of the compounds of formula I.

Therefore, further unified solutions should relate to groups of compounds sharing a common structural element that could be considered as the special technical feature providing unity. Thus, Rule 13.2 PCT should be considered to be met when the different inventions share a common chemical structure which constitutes a structurally distinctive portion in view of the existing prior art.

The proposed processes characterized by the starting compounds of present formulae II, III or IV do not share a common chemical structure which constitutes a structurally distinctive portion in view of the existing prior art, D1, that could be considered as a

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2004/008850

special technical feature within the meaning of Rule 13.2 PCT. Thus, each compound II, III or IV should be considered as defining a different invention.

As no other technical feature can be distinguished which, in the light of the prior art, could be considered as the unifying concept, there is lack of unity between the plurality of inventions.

In conclusion, the groups of the aforementioned inventions are not linked by common or corresponding special technical features and define therefore 3 different inventions.

The application, hence does not meet the requirements of unity of invention as defined in Rules 13.1 and 13.2 PCT.

Re Item V

**Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability;
citations and explanations supporting such statement**

4. Reference is made to the following documents:

- D1: WO 02/10192 A (NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH ; ALBERT RAINER (CH); LEWIS IAN (CH); NOV) 7 February 2002 (2002-02-07)
- D2: HUANG ZIWEI ET AL: "Main chain and side chain chiral methylated somatostatin analogs: syntheses and conformational analyses" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC, US, vol. 114, 1992, pages 9390-9401, XP002189302 ISSN: 0002-7863

5. Novelty of inventions 1-3 (Art. 33(2) PCT):

The subject-matter of present inventions 1-3 is novel, since D1 uses a different starting compound.

D2 discloses a process for the preparation of different compounds to those of present inventions 1-3.

6. Inventive step of inventions 1-3 (Art. 33(3) PCT):

D1 is considered the closest prior art. It discloses processes for the preparation of compound of present formula I.

The difference between the present process and the process of D1 is the use of different starting compounds. No other difference could be seen.

The present solution provides as starting compound the compound of formula II-IV. This solution solves the problem however not in an inventive manner. The present compounds II-IV are so close to that of D1 (see p. 4, l. 15 and examples 1-3) that an inventive merit could only be acknowledged in the presence of an improvement or surprising effect. Such a improvement or surprising effect is not apparent from the present disclosure.

On the other hand, D1 discloses on p. 3, l. 18-27 that the present compounds of formula I could be obtained by cyclising of linear peptides in such a way that the compound I (A in D1) is obtained. Taking into account that the compounds of formula I have a well-defined sequence, the skilled person would be able to provide different peptides that after circularisation give the compound of formula I. The present solutions are nothing else than different linear peptides that after circularisation give the compound of formula I. As not surprising or unexpected effect has been shown, an inventive step cannot be acknowledged.

Thus, claims 1-2 are not inventive.

It follows that the compounds II-IV are evident for the skilled person from the disclosure of D1. The compounds II-IV are evident for the skilled person from D1 due to their structural similarities with the compound A or the compound at p. 4, l. 15 of D1. Furthermore, the compounds II-IV do not seem to contribute in an inventive manner to the present process (no evidences provided). Thus, claims 3-5 are also not inventive.

The process for the preparation of a non-inventive compound cannot be considered inventive in the absence of further technical features. The skilled person is well aware of the peptide chemistry. For instance, ordinary peptide synthesis of peptides include the step

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

871
International application No.

PCT/EP2004/008850

of adding amino acids by formation of amide bonds. Thus, claim 6 is also not inventive.

7. Industrial applicability (Art. 33 (4) PCT).

The present subject-matter is industrially applicable.

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

As. 2933/PCT.

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

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Rad: 06-020917- -00002-0000

Fec: 2006-11-14 16:24:30 Dep. 2020 NUECREACIONES

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act 538 PETICION

Folios: 2

Ref.: Expediente No. **06-020.917**

Solicitud de Patente a nombre de

Novartis AG.

Yo, **JIMENA ESCOBAR URIBE**, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en Bogotá, 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, pido a usted que se proceda a examinar si la invención, cuya patente se tramita en el expediente de la referencia, es patentable.

Adjunto al presente memorial el recibo No. 06 - 87,026 de 09 de noviembre de 2006, por la suma de \$388.000.00, con lo cual queda cubierta la tasa oficial correspondiente a dicho estudio.

Señor Superintendente,


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

1933

28

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
 Rad: 06-020917- -00002-0000
 Fec: 2006-11-14 16:24:30 Dep. 2020 NUECREACIONES
 Tra. 11 PATENTEIYII
 Eve: 378 FASENACIONALI
 Act 538 PETICION Folios: 2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 87,026
 FECHA : NOVIEMBRE 9 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	50107593	09/11/2006	9,094,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		85 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN	388,000.00
		TOTAL :	\$ 388,000.00

SON: TRESCIENTOS OCHENTA Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 06-20917

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION**

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **566** DE

FECHA **31 DE JULIO DE 2006** EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA LEY

EXPIRA EL **26 DE OCTUBRE DE 2006**

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI _____

NO X

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
7 February 2002 (07.02.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/10192 A2

(51) International Patent Classification⁷: **C07K 7/00**

(21) International Application Number: PCT/EP01/08824

(22) International Filing Date: 30 July 2001 (30.07.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0018891.2 1 August 2000 (01.08.2000) GB

(71) Applicant (for all designated States except AT, US): **NOVARTIS AG** [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(71) Applicant (for AT only): **NOVARTIS-ERFINDUNGEN VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.B.H.** [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **ALBERT, Rainer** [AT/CH]; Wartenbergstrasse 21, CH-4052 Basel (CH). **BAUER, Wilfried** [CH/CH]; Hohli Gasse 7, CH-4432 Lampenberg (CH). **BODMER, David** [CH/CH]; Rot-trotenweg 8, CH-5313 Klingnau (CH). **BRUNS, Christian** [DE/DE]; Ziegelhofstrasse 120, 79110 Freiburg (DE). **FELNER, Ivo** [CH/CH]; Robinienweg 59, 4153 Reinach (CH). **HELLSTERN, Heribert** [DE/DE]; Im Backacker 9, 79423 Heitersheim (DE). **LEWIS, Ian** [GB/CH]; Gren-zacherweg 309, CH-4125 Riehen (CH). **MEISENBACH,**

Mark [DE/DE]; Dorfstrasse 33, 79591 Eimeldingen (DE). **WECKBECKER, Gisbert** [DE/CH]; Löliring 31, CH-4105 Biel-Benken (CH). **WIETFELD, Bernhard** [DE/DE]; Dichleweg 27, D-79588 Efringen-Kirchen (DE).

(74) Agent: **BECKER, Konrad**; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, Patent & Trademark Department, CH-4002 Basel (CH).

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

(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, CI, CG, CL, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report

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



WO 02/10192 A2

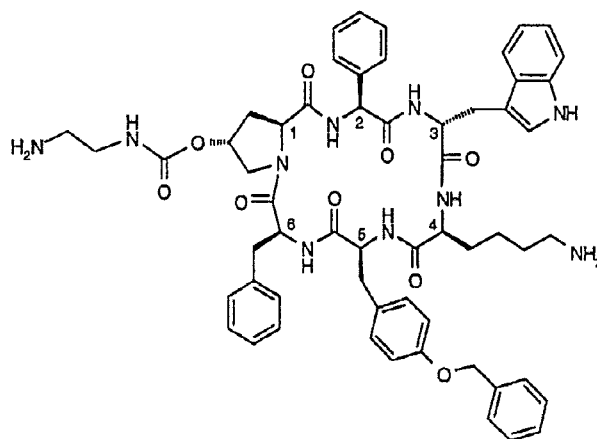
(54) Title: **SOMATOSTATIN ANALOGUES**

(57) Abstract: The invention provides cyclo[[4-(NH₂-C₂H₄-NH-CO-O)-Pro]-Phg-DTrp-Lys-Tyr(4-Benzyl)-Phe], optionally in protected form, or a pharmaceutically acceptable salt or complex thereof, which has interesting pharmaceutical properties.

Somatostatin Analogues

The present invention relates to somatostatin peptidomimetics, a process for their production and pharmaceutical preparations containing them.

More particularly the present invention provides the compound of formula



also called cyclo[4-(NH₂-C₂H₄-NH-CO-O-)Pro]-Phg-DTrp-Lys-Tyr(4-Bzl)-Phe], referred herein to as Compound A, as well as diastereoisomers and mixtures thereof, in free form, in salt or complex form or in protected form. Phg means -HN-CH(C₆H₅)-CO- and Bzl means benzyl.

Compound A in protected form corresponds to above molecule wherein at least one of the amino groups is protected and which by deprotection leads to Compound A, preferably physiologically removable. Suitable amino protecting groups are e.g. as disclosed in "Protective Groups in Organic Synthesis", T. W. Greene, J. Wiley & Sons NY (1981), 219-287, the contents of which being incorporated herein by reference. Example of such an amino protecting group is acetyl.

When Compound A exists in complex form, it may conveniently be a Compound A bearing a chelating group on the side chain amino group of Pro and complexed with a detectable or radiotherapeutic element. Compound A bearing a chelating group is referred to hereinto as conjugated Compound A.

Examples of chelating groups include e.g. those derived from poly-aminopolycarboxylic acids or anhydrides, e.g. those derived from non cyclic ligands e.g. diethylene triamine pentaacetic acid (DTPA), ethylene glycol-0,0'-bis(2-aminoethyl)-N,N,N',N'-tetraacetic acid (EGTA), N,N'-bis(hydroxybenzyl)ethylenediamine-N,N'-diacetic acid (HBED) and triethylenetetramine hexaacetic acid (TTHA), those derived from substituted DTPA, e.g. p-isothiocyanato-benzyl-DTPA, those derived from macrocyclic ligands, e.g. 1,4,7,10-tetra-azacyclododecane-N,N',N'',N'''-tetraacetic acid (DOTA) and 1,4,8,11-tetraazacyclotetradecane-N,N',N'',N'''-tetraacetic acid (TETA), or 1,4,7,10-tetraazacyclotridecane-N,N',N'',N'''-tetra- acetic acid (TITRA).

The chelating group may be attached either directly or through a spacer to the side chain amino group of Pro. Suitable spacers include those known in the art, e.g. as disclosed in GB-A-2,225,579, for example the divalent residue of an amino-carboxylic acid, for example β -Ala or a divalent residue derived from 6-amino-caproic acid.

Preferred chelating groups are those derived from DTPA, DOTA or TETA. Chelating groups derived from DTPA or DOTA are most preferred.

By detectable element is meant any element, preferably a metal ion which exhibits a property detectable in vivo diagnostic techniques, e.g. a metal ion which emits a detectable radiation or a metal ion which is capable of influencing NMR relaxation properties. By radiotherapeutic element is meant any element which emits a radiation having a beneficial effect on the conditions to be treated.

Suitable elements include for example heavy elements or rare earth ions, e.g. as used in CAT scanning (Computer axial tomography), paramagnetic ions, e.g. Gd^{3+} , Fe^{3+} , Mn^{2+} and Cr^{2+} , fluorescent metal ions, e.g. Eu^{3+} , and radionuclides, e.g. a radiolanthanide, particularly a γ -emitting radionuclide, β -emitting radionuclide, α -emitting radionuclide, Auger- e^- -emitting radionuclide or a positron-emitting radionuclide e.g. ^{68}Ga , ^{18}F or ^{86}Y .

Suitable γ -emitting radionuclides include those which are useful in diagnostic techniques. The γ -emitting radionuclides advantageously have a half-life of from 1 hour to 40 days, preferably from 5 hours to 4 days, more preferably from 12 hours to 3 days. Examples are

02/05

- 3 -

radioisotopes from Gallium, Indium, Technetium, Ytterbium, Rhenium, Terbium, Lutetium, Thallium and Samarium e.g. ^{67}Ga , ^{111}In , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{161}Tb , ^{169}Yb , ^{186}Re or ^{177}Lu .

Suitable β -emitting radionuclides include those which are useful in radiotherapeutic applications, for example ^{90}Y , ^{67}Cu , ^{166}Re , ^{188}Re , ^{169}Er , ^{121}Sn , ^{127}Te , ^{177}Lu , ^{143}Pr , ^{198}Au , ^{109}Pd , ^{165}Dy , ^{142}Pr or ^{153}Sm .

Suitable α -emitting radionuclides are those which are used in therapeutic treatments, e.g. ^{211}At , ^{212}Bi or ^{201}Tl .

Compound A may exist e.g. in free or salt form. Salts include acid addition salts with e.g. inorganic acids, polymeric acids or organic acids, for example with hydrochloric acid, acetic acid, lactic acid, aspartic acid, benzoic acid, succinic acid or pamoic acid. Acid addition salts may exist as mono- or divalent salts, e.g. depending whether 1 or 2 acid equivalents are added to the Compound A in free base form. Preferred salts are the lactate, aspartate, benzoate, succinate and pamoate including mono- and di-salts, more preferably the aspartate di-salt and the pamoate monosalt.

The conjugated Compound A may additionally exist in salt forms obtainable with the carboxylic acid groups when present in the chelating group, e.g. alkali metal salts such as sodium or potassium, or substituted or unsubstituted ammonium salts.

The present invention also includes a process for the production of Compound A. It may be produced in analogy to known methods, for example:

- a) cyclising a linear peptide in protected, polymer-bound or unprotected form in such a way that Compound A is obtained and then optionally removing the protecting group(s),
- b) to produce a conjugated Compound A linking together a chelating group and the Compound A in protected or unprotected form and then optionally removing the protecting group,

and recovering Compound A or a conjugated Compound A thus obtained, in free form, in salt form or optionally complexed with a detectable or radiotherapeutic element.

94

- 4 -

It is generally not critical which amino acid is selected to be at the C-terminal position to start the peptide chain since the linear peptide will be cyclized, provided only that the sequence of amino acids in the linear peptide corresponds to that in Compound A. However there may be other factors which may prefer one starting amino acid over another. When Compound A is prepared by solid phase synthesis, the first amino-acid is preferably attached to the resin, e.g. a commercially available polystyrene-based resin, through a suitable linker, e.g. a linker which is cleavable under mild conditions to keep the side chain protection intact, e.g. SASRIN or an optionally substituted trityl based linker, for example 4-(hydroxy-diphenyl-methyl)-benzoic acid wherein one the phenyl groups may optionally be substituted e.g. by Cl. The building up of the desired peptide chain may be effected in conventionnal manner, e.g. using amino-acid units wherein the terminal amino group is Fmoc-protected, the side chain amino groups where present being protected with a different amino protecting group, e.g. Boc or CBO. Preferably the linear peptide is cyclized in such a way to produce a bond between Tyr(4-Bzl)-OH and Phe, e.g.

Phe-{4-(NHR₁-C₂H₄-NH-CO-O-)Pro}-Phg-DTrp(R₂)-Lys(ε-NHR₃)-Tyr(4-Bzl)-OH or a functional derivative thereof, wherein each of R₁, R₂ and R₃ is an amino protecting group. The cyclisation step a) may conveniently be performed according to known method, e.g. via an azide, an active ester, a mixed anhydride or a carbodiimide. Thereafter the protecting groups are removed, e.g. by cleavage e.g. with trifluoroacetic or by hydrogenation.

The cyclisation of the peptide may also be performed directly on the solid support, the first amino acid being in a Nα- and C-terminal protected form and attached through a side chain, e.g. ε-amino function of Lys or by backbone anchoring. The linear sequence is then synthesized following standard solid phase synthesis (SPPS) procedures. After cleavage of the C-terminal protection the peptide is cyclized e.g. as described above. Thereafter the cyclic peptide is cleaved from the resin and deprotected.

If desired, the lateral chain present on Pro may be introduced on the amino acid prior to or after the peptide cyclisation step a). Thus, Pro as a starting amino-acid or a starting linear or cyclic peptide wherein in each case Pro is ring-substituted by OH, may be converted to provide Compound A or the desired Pro unit or the corresponding linear peptide, respectively, wherein Pro is substituted by NHR₁-C₂H₄-NH-CO-O-.

D2/95

EXPERIMENTAL STUDY

SOM230: a novel somatostatin peptidomimetic with broad somatotropin release inhibiting factor (SRIF) receptor binding and a unique antisecretory profile

C Bruns, I Lewis, U Briner, G Meno-Tetang and G Weckbecker

Novartis Pharma AG, Research Transplantation, WSJ-386, CH – 4002 Basel, Switzerland

(Correspondence should be addressed to C Bruns; Email: Christian.Bruns@pharma.novartis.com, or G Weckbecker; Email: Gisbert.Weckbecker@pharma.novartis.com)

(C Bruns and G Weckbecker contributed equally to this work)

Abstract

Objective: The aim of the present study was to identify a small, metabolically stable somatotropin release inhibiting factor (SRIF) analog with a more universal binding profile similar to that of natural somatostatin, resulting in improved pharmacological properties and hence new therapeutic uses.

Design: A rational drug design approach was followed by synthesizing alanine-substituted SRIF-14 analogs to determine the importance of single amino acids in SRIF-14 for SRIF receptor subtype binding. The incorporation of structural elements of SRIF-14 in a stable cyclohexapeptide template in the form of modified unnatural amino acids resulted in the identification of the novel cyclohexapeptide SOM230.

Results: SOM230 binds with high affinity to SRIF receptor subtypes sst1, sst2, sst3 and sst5 and displays a 30- to 40-fold higher affinity for sst1 and sst5 than Sandostatin (octreotide; SMS 201–995) or Somatuline (BIM 23014). *In vitro*, SOM230 effectively inhibited the growth hormone releasing hormone (GHRH)-induced growth hormone (GH) release in primary cultures of rat pituitary cells with an IC_{50} of 0.4 ± 0.1 nmol/l ($n = 5$). *In vivo*, SOM230 also potently suppressed GH secretion in rats. The ED_{50} values determined at 1 h and 6 h post injection of SOM230 indicated its very long duration of action *in vivo*. This property was also reflected in pharmacokinetic studies comparing plasma levels of SMS 201–995 and SOM230 after subcutaneous application. Whereas SMS 201–995 had a terminal elimination half life of 2 h, this was markedly prolonged in SOM230-treated animals ($t_{1/2} = 23$ h). Furthermore, in rats SOM230 demonstrated a much higher efficacy in lowering plasma insulin-like growth factor-I (IGF-I) levels compared with SMS 201–995. The infusion of $10 \mu\text{g/kg/h}$ of SOM230 using subcutaneously implanted minipumps decreased plasma IGF-I levels far more effectively than SMS 201–995. After 126 days of continuous infusion of SOM230 plasma IGF-I levels were decreased by 75% of placebo-treated control animals. For comparison SMS 201–995, when used under the same experimental conditions, resulted in only a 28% reduction of plasma IGF-I levels, indicating a much higher efficacy for SOM230 in this animal model. It is important to note that the inhibitory effect of SOM230 was relatively selective for GH and IGF-I in that insulin and glucagon secretion was inhibited only at higher doses of SOM230. This lack of potent inhibition of insulin and glucagon release was also reflected in the lack of effect on plasma glucose levels. Even after high dose treatment over 126 days no obvious adverse side effects were noticed, including changes in plasma glucose levels.

Conclusion: We have identified a novel short synthetic SRIF peptidomimetic, which exhibits high affinity binding to four of the five human SRIF receptor subtypes and has potent, long lasting inhibitory effects on GH and IGF-I release. Therefore SOM230 is a promising development candidate for effective GH and IGF-I inhibition and is currently under evaluation in phase 1 clinical trials.

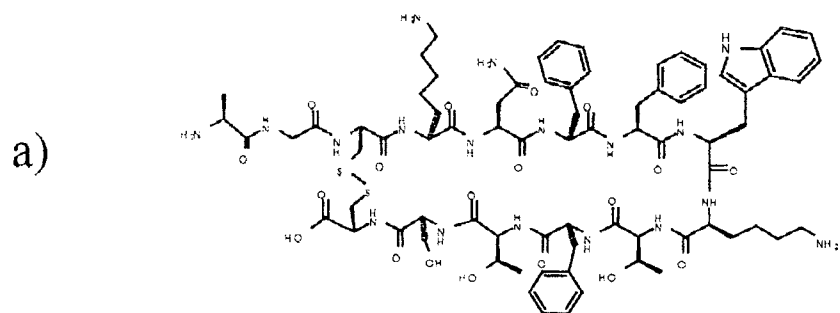
European Journal of Endocrinology 146 707–716

Introduction

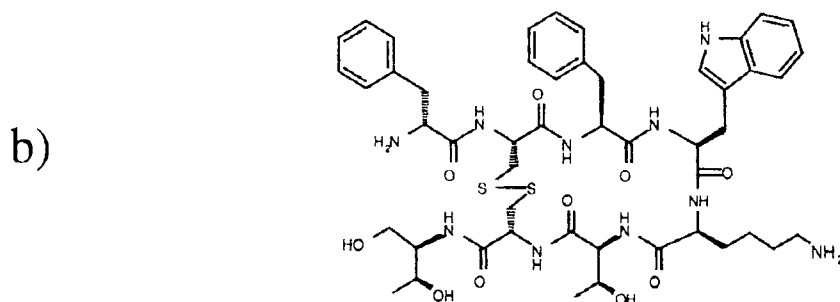
The peptide hormone somatostatin (somatotropin release inhibiting factor: SRIF), discovered by Brazeau *et al.* (1), is a cyclopeptide consisting of 14 or 28 amino acids which is expressed in many tissues

throughout the body including the central nervous system, hypothalamus, gastrointestinal (GI) tract, and the pancreas (1, 2). Somatostatin peptides bind with high affinity to somatostatin receptors expressed on target tissues, thereby exerting a large number of biological effects. Somatostatins are important regulators

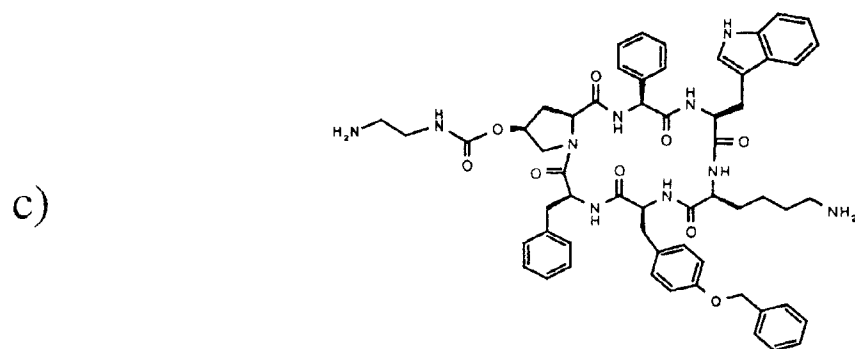
96



SRIF-14



SMS 201-995



SOM230

Figure 1 Structural comparison of (a) SRIF-14, (b) SMS 201-995 and (c) SOM230.

98

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
JIMENA ESCOBAR URIBE
Apoderado

ASUNTO	Radicación	06-020917
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	9378
	Folios	12

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☒ Cap. II ☐

No. Sol. Internacional PCT/EP2004/008850

Fecha de Presentación Internal. 06 de Agosto de 2004

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

Descripción: Folios: 6 a 39 como se radicó inicialmente

Reivindicaciones: Folios 40 a 44 como se radicó inicialmente

Prioridad: Folios: 1
08 de Agosto de 2003, UK, 0318682.2

2. Análisis de la Prioridad

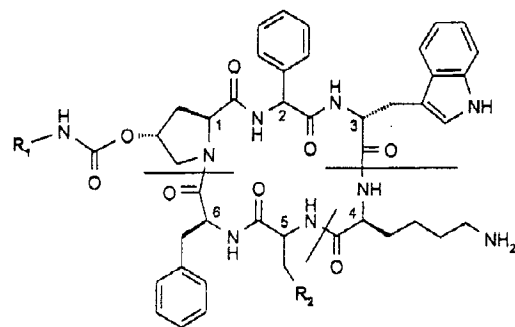
La fecha de prioridad del 08 de Agosto de 2003 y su correspondiente documento, son aceptados para el estudio de patentabilidad.

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: preparación de péptidos de somatostatina

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en el procedimiento para producir el compuesto de fórmula:

98



El problema planteado en esta solicitud es proveer un procedimiento de preparación de un análogo somatostatina cíclica y sus intermediarios mediante ciclización de un péptido lineal.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un procedimiento de preparación de un análogo somatostatina cíclica y sus intermediarios mediante ciclización de un péptido lineal en forma protegida.

IPC: C07 K 7/00

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

- Fecha de presentación de la solicitud prioritaria: 08 de Agosto de 2003

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 08/08/2003 se encontraron los siguientes documentos del estado de la técnica relacionados, que pueden afectar la patentabilidad del objeto de la presente solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO 02/10192	Somatostatin analogues	07/02/2002
D2	European journal of Endocrinology, 2002, 146, 707-716	SOM230: a novel somatostatin peptidomimetic with broad somatotropin release inhibiting factor (SRIF) receptor binding and a unique antisecretory profile	2002

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

Nivel inventivo (artículo 18 D486)

1) Respecto a la solicitud en estudio:

La reivindicación 1 se refiere al procedimiento para producir el compuesto de fórmula:

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
JIMENA ESCOBAR URIBE
Apoderado

ASUNTO	Radicación	06-020917
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	9379
	Folios	01

Como resultado del examen de búsqueda de anterioridades y con fundamento en el artículo 46 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

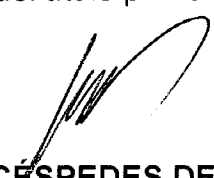
1. SOLICITUD DE SUMINISTRO DE INFORMACIÓN

Como consecuencia de la búsqueda de anterioridades de materia relacionada con la de la presente invención, se determinó que existen en el estado de la técnica los siguientes documentos, que eventualmente afectarían los requisitos de patentabilidad de esta solicitud:

- Blackburn, Christopher. *Methods in Enzymology*. 289, 175-198, 1997

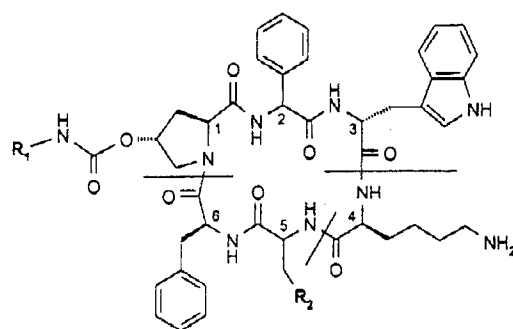
Siendo que las publicaciones referenciadas hacen parte del resultado del examen de búsqueda realizado para la solicitud WO equivalente a esta solicitud colombiana aquí estudiada, y no siendo viable la consecución de dichos artículos por este despacho, se requiere que el solicitante, en virtud de lo establecido en el artículo 46 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, proporcione las publicaciones completas, con lo que podrá realizarse un análisis absoluto de la patentabilidad de la invención correspondiente a la presente solicitud.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto (5), del título primero de la circular única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

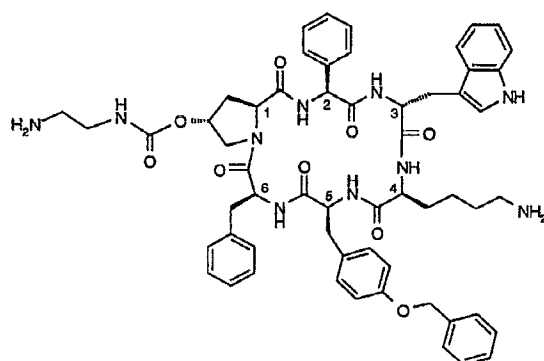
El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 14 AGO. 2009

CONCEPTO TÉCNICO No. 02157	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202070
----------------------------	---



2) Respecto al estado de la Técnica:

D1 enseña previamente análogos de somatostatina de fórmula I y su proceso de preparación, como compuesto A (Ver resumen, página 1, líneas 3-11):



D1 además divulga que el compuesto A en la forma protegida, corresponde a la molécula de arriba mencionada donde al menos un grupo de aminoácidos se encuentra protegido con grupos, preferiblemente desprotegidos por vía fisiológica para obtener el compuesto A, siendo un grupo protector el acetilo. (Ver página 1, líneas 3-11)

En **D1** el proceso de preparación del compuesto A puede ser producido por ciclización de un péptido lineal protegido, unido a polímero o en forma no protegida de tal forma que el compuesto A es obtenido cuando opcionalmente se remueve los grupos protectores (Ver página 3, líneas 18-22)

Además en **D1** se expresa que generalmente no es crítico cuál aminoácido es seleccionado en la posición C-terminal para iniciar la cadena de péptido a ser ciclizada, pues sólo se proveen los aminoácidos que hacen parte de la cadena lineal de péptidos que corresponden al compuesto A.

Cuando el compuesto A es preparado por síntesis en fase sólida, el primer aminoácido es preferible adjuntado a la resina, por ejemplo una resina basada en poliestireno a través de un ligador, el cual es clivado para mantener la cadena intacta de protección.

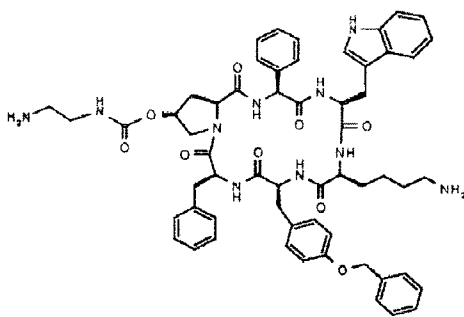
La construcción de la cadena de péptido puede ser efectuada en la forma convencional, por ejemplo usando unidades de aminoácido donde el grupo amino terminal es Fmoc-protégida, los grupos de aminoácidos de cadena lateral, pueden ser protegidos con un grupo amino protector diferente. El péptido lineal es ciclizado de tal forma que se produce una unión entre Tyr(4-Bzl)-OH y Phe por ejemplo Phe-{4-(NHR₁-C₂H₄-NH-CO-O)-Pro}-Phg-DTrp(R₂)-Lys(ε-NH₃)-Tyr(4-Bzl)-OH o un derivado funcional.

La ciclización puede llevarse a cabo por los métodos conocidos como por ejemplo por vía azida, un ester activo, un anhídrido mezclado o carbodiimida.

Los grupos protectores pueden ser removidos por trifluoroacético o por hidrogenación.

(Ver página 4, todo el texto-D1)

D2 enseña el compuesto SOM 230 un novedoso ciclohexapéptido de somatostatina, donde se le han incorporado elementos estructurales de SRIF 14 y cuya estructura corresponde con: (Ver resumen, página 710)



SOM230

El anterior compuesto corresponde al empleado en la solicitud presentada en el proceso de preparación cuando R₁ es un alquileo de 2 a 6 átomos de carbono-NR₃R₄ y R₃ y R₄ corresponde a hidrógeno y R₂ es -Phe-O-CH₂-R₅ y R₅ es fenilo

3) Estado de la Técnica más cercano: D1

La diferencia de la solicitud presentada con D1 es que no presenta el compuesto de la solicitud del proceso de preparación. Sin embargo reporta el proceso de preparación a partir de péptidos lineales y su posterior ciclización.la solicitud presentada.

La diferencia de la solicitud presentada con D2 es que no presenta el proceso de preparación. Sin embargo reporta el producto final del procedimiento de preparación de la solicitud presentada.

El solicitante emplea el procedimiento previamente conocido en D1 para preparar análogos de somatostatina, por medio de ciclización de péptidos lineales para obtener el compuesto previamente divulgado en D2 y que corresponde con el producto final del procedimiento de preparación de la solicitud presentada.

El compuesto de D2 tiene una estructura químicamente definida, de la cual a partir de ésta sería obvio dilucidar su proceso de preparación por el experto en la materia, a partir de las enseñanzas de D1 empleando otros péptidos lineales.

El proceso de obtención de análogos de somatostatina a partir de péptidos lineales y su posterior ciclización ya se encontraba previamente divulgado en el estado de la técnica, sin embargo el solicitante plantea nuevos péptidos de cadena lineal para ser empleados en dicho proceso, sin evidenciarse el efecto inesperado y superior en dicho procedimiento y su aporte a la tecnología anterior. Los compuestos empleados en el proceso de preparación son derivados de forma obvia del estado de la técnica a partir de la estructura química previamente divulgada en D2; siendo el proceso de la solicitud presentada considerado como alterno y careciendo por lo tanto de altura inventiva.

El problema técnico objetivo de la solicitud presentada el cual es obtener compuestos útiles como **“es proveer un procedimiento de preparación de un análogo somatostatina cíclica y sus intermediarios mediante ciclización de un péptido lineal”**, sería solucionado fácilmente por el experto en la materia con base en el procedimiento de preparación y el compuesto divulgados en **D1 y D2**, respectivamente empleando otros péptidos lineales; de manera que este lo lograría fácil y obviamente sin necesidad de emplear habilidad Inventiva.

De acuerdo con lo anterior, el procedimiento de la solicitud presentada carece de nivel inventivo

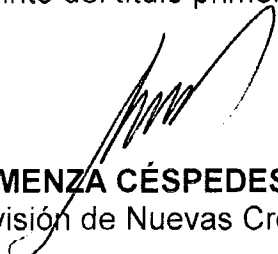
7. Conclusión:

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

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 02/10192	1-6	Nivel Inventivo
D2	European journal of Endocrinology, 2002, 146, 707-716	1-6	Nivel Inventivo

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

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.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
14 AGO. 2009

CONCEPTO TÉCNICO No. 02157	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202070
----------------------------	---