

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



Fecha: 2009-11-03 16:09:14 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 9

P-1919

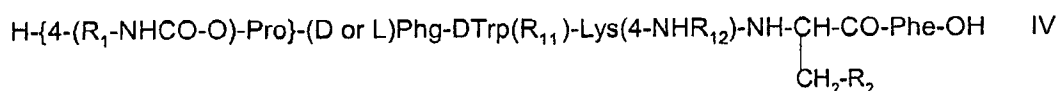
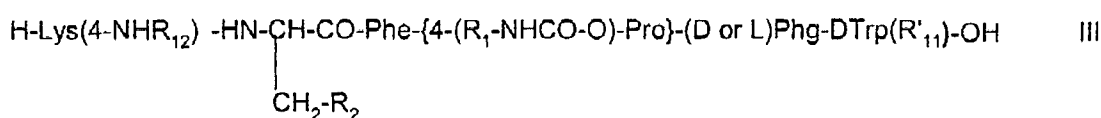
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Re: Expediente No. **06.020.917**
Solicitud de patente a nombre de **NOVARTIS AG**

Yo, DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, actuando como apoderada sustituta de acuerdo con la sustitución adjunta, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 A No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **NOVARTIS AG.**, domiciliada en Basilea Suiza, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 9378 notificado por fijación en lista el 14 de agosto de 2009, relacionado con el concepto técnico de fondo No. 02157, me permito informar lo siguiente:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo juego de reivindicaciones, que ahora consta de 7 reivindicaciones y en donde se realizaron las siguientes modificaciones:

1.1 Se cancelaron dentro de la reivindicación 1 y 3, las fórmulas (III) y (IV):



1.2 Se introdujo la nueva reivindicación 7 que restringe el proceso a la obtención del compuesto de fórmula (I) ciclo[{(4-NH₂-C₂H₄-NH-CO-O)-Pro}-Phg-Dtrp-Lys-Tyr(4-benzil)-Phe]. El sustento para esta nueva reivindicación se encuentra en la página 6 entre las líneas 8 a 18 y la página 9, entre las líneas 15 a 18 de la memoria descriptiva.

Sobre este particular nos permitimos manifestar que las anteriores modificaciones no involucran ampliación alguna de la materia originalmente presentada en esta solicitud.

Teniendo en cuenta el concepto técnico emitido por el Señor Superintendente Delegado para la propiedad intelectual GianCarlo Marcenaro Jiménez a la doctora Ana Maria Castro Wey, que da alcance a las comunicaciones No. 09-001524 y 09-012566, no se presenta una tasa adicional, toda vez que el nuevo capítulo

128

Clarke, Modet & C^o

2

COLOMBIA

reivindicatorio comprende menos de 15 reivindicaciones y la solicitud fue presentada con anterioridad al 1 de enero de 2009.

2. Nivel inventivo

El señor examinador manifiesta que el proceso de la solicitud en estudio carecería de altura inventiva en vista de lo enseñado en las anterioridades D1 (WO02/10192) y D2 (European Journal of endocrinology) ya que D1 enseña péptidos lineales y su posterior ciclización y D2 reporta el compuesto SOM 230 que es un ciclohexapéptido de somatostatina.

En cuanto a los argumentos presentados por ese despacho, atentamente manifestamos que el documento D1 hace referencia a péptidos miméticos de somatostatina, principalmente al compuesto llamado ciclo[$\{4-(\text{NH}_2-\text{C}_2\text{H}_4-\text{NH}-\text{CO}-\text{O})-\text{Pro}\}-\text{Phg-Dtrp-Lys-Tyr}(4\text{-benzil})-\text{Phe}\}$].

El proceso divulgado en D1 muestra que dicho compuesto se puede obtener a partir de un procesos donde se hace la ciclización de un péptido lineal en forma protegida o desprotegida unido a un polímero, el cual puede ser luego sometido de manera opcional a la remoción de grupos protectores y posteriormente se realiza una etapa de producción del conjugado de dicho compuesto unido a un grupo quelante y entonces se efectúa una remoción opcional de los grupos protectores y recuperar finalmente el compuesto o el conjugado del mismo para complejarlo con un elemento detectable o radioterapéutico.

Sobre este particular, es necesario llamar la atención que si bien D1 muestra la ciclización de un péptido lineal, también es cierto que el paso de ciclización llevado a cabo en D1 se realiza a través de la conexión de los aminoácidos 5 y 6 y la ruta sintética con azida, como así lo expone D1 en la página 4 en la antepenúltima línea del primer párrafo, lo cual es totalmente diferente a lo mostrado en la reivindicación 1 de la solicitud en estudio donde la conexión se realiza entre los aminoácidos 4 y 5.

En ese orden de ideas, nos permitimos decir que numerosos experimentos de optimización para la ciclización conocida en el arte previo, como la reportada en D1 que conecta los aminoácidos 5 y 6, han fallado en sustituir la azida de difenilfosforilo por un reactivo menos problemático a escala técnicamente industrial. En efecto, el reactivo de azida de la síntesis de la técnica anterior causaba enormes problemas de orden técnico cuando se pretendía obtener grandes cantidades del producto, dado que el reactivo en cuestión es altamente explosivo y durante el proceso forma ácido hidrazóico, que es agudamente tóxico y peligroso.

En este sentido, respetuosamente dirigimos la atención del señor examinador desde la página 3, línea 12 hasta la página 4 línea 5 de la memoria descriptiva de la presente solicitud, donde se pone de manifiesto que:

Clarke, Modet & C^o

3

COLOMBIA

“El procedimiento para la producción de acuerdo con la invención comprende un paso de ciclización de un péptido lineal correspondiente en forma protegida. Ahora sorprendentemente se ha encontrado que el paso de ciclización es particularmente dependiente de la selección de 2 aminoácidos terminal del péptido lineal correspondiente. Aparte de 6 posibilidades de ciclización, sorprendentemente se ha encontrado que la ciclización entre los aminoácidos 3 y 4, o 4 y 5, o 6 y 1 proporciona resultados significativamente importantes. La ciclización entre los aminoácidos 4 y 5 es particularmente preferida. La ciclización de acuerdo con la invención entre los aminoácidos 3 y 4, o 4 y 5, o 6 y 1, se dirigen hacia el mejoramiento del rendimiento con cada isomerización reducida en los sitios quirales. Además, estos pasos de ciclización pueden ser llevados a cabo condiciones y reactivos menos rigurosas: por ejemplo, ciclización a través del uso de una azida que puede ser evitada.”

Así las cosas, es claro a partir de la descripción de la presente invención que existía en la técnica anterior una gran necesidad de un reactivo de reemplazo el cual fuera seguro y más conveniente en la síntesis a gran escala de análogos de somatostatina de fórmula I. Es aquí, precisamente donde la presente invención hace un aporte importante al estado del arte, ya que de manera sorprendente se encontró que el proceso de ciclización que conecta los aminoácidos 4 y 5 puede ser llevado a cabo mediante el uso de HOBt (1-hidroxi-benzotriazol) y HBTU (O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio-hexafluorofosfato), en lugar de azida de difenilfosforilo empleada en D1, proporcionando así el producto deseado con buenos rendimientos y con una excelente pureza.

En conexión con lo anterior, es necesario señalar que el rendimiento obtenido para el péptido ciclizado de acuerdo con la nueva reivindicación 7 es del 77% para la etapa del proceso de conexión de los aminoácidos 4 y 5. Adicionalmente, el producto tiene un 84% de pureza y sin subproductos de epimerización detectables. A diferencia de lo anterior, se encontró que bajo las mismas condiciones de reacción para el paso de conexión de aminoácidos 5 y 6 (como se revela en D1), el rendimiento fue menor del 20% de péptido ciclizado con una pureza de aproximadamente el 16% cuando se midió por cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC). Es más, dicho producto crudo no pudo ser purificado con razonable esfuerzo a gran escala.

Por lo tanto, no existe en el documento D1 alguna sugerencia o indicio relacionado con la manera cómo se debía modificar el proceso de fabricación para hacer compuestos de fórmula (I) a gran escala mediante la supresión o reemplazo de los reactivos críticos y la obtención del producto con buenos rendimientos y con alta pureza.

Es más, una persona medianamente versada en la materia no encontraría alguna sugerencia para modificar el proceso mostrado en D1 a partir de las enseñanzas

130

Clarke, Modet & C^o

4

COLOMBIA

de la anterioridad D2, ya que esta referencia únicamente se enfoca en la identificación de análogos que inhiben la liberación de la somatotropina que son moléculas pequeñas y estables desde el punto de vista metabólico. En consecuencia, el proceso ahora reclamado es inventivo sobre lo divulgado en la técnica anterior, pues la combinación de los documentos D1 y D2 no llevaría a una persona medianamente versada en la técnica de manera evidente a solucionar el problema de la necesidad de un reactivo crítico que fuera seguro y más conveniente en la síntesis a gran escala de análogos de somatostatina de fórmula I.

Finalmente, el señor examinador manifiesta en el folio 100 y 101 del concepto técnico No. 02157 que *"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 **proveer un procedimiento de preparación de un análogo d 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 empleando otros péptidos lineales..."*

En cuanto a estas afirmaciones, respetuosamente nos permitimos decir que no es acertada la formulación del problema técnico y la solución al mismo, por parte de ese despacho, pues no es el simple suministro de un procedimiento de preparación de análogos de somatostatina, sino que es la identificación de la necesidad de cambiar un reactivo crítico el cual fuera más seguro y más conveniente en la síntesis a gran escala de análogos de somatostatina de fórmula I. Es más, la necesidad de un nuevo proceso en donde la ciclización de conexión se llevara a cabo entre los aminoácidos 4 y 5 mediante el uso de HOBt (1-hidroxi-benzotriazol) y HBTU (O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio-hexafluorofosfato), en lugar de azida de difenilfosforilo, que proporcionara el producto deseado con buenos rendimientos y con una excelente pureza en comparación el proceso conocido en la técnica anterior.

En consecuencia, la solicitud en estudio tiene altura inventiva en relación con los documentos D1 y D2, ya que ninguno de los mismos enseña o sugiere el reemplazo de reactivos críticos para la etapa de ciclización para procesos de obtención de análogos de somatostatina.

Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese despacho, atentamente solicitamos se conceda el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio o si el examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención, rogamos expedir otro examen de fondo con los

4

131

Clarke, Modet & C^o

5

COLOMBIA

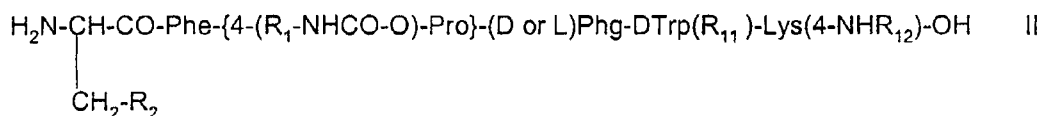
debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo-, 35 y 59 del Código Contencioso Administrativo que señala que: *"habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión que será motivada al menos en forma sumaria si afecta a particulares"* y *"(..) deberá proferirse la decisión definitiva. Esta se motivará en sus aspectos de hecho y de derecho, y en los de conveniencia si es el caso"*, respectivamente (El subrayado es nuestro).

En consecuencia, pedimos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional

Señor Superintendente,


DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN
CC. 41.654.882
TP 20824 CSJ
NEN

132
133



en donde R_1 y R_2 son como se definieron anteriormente,

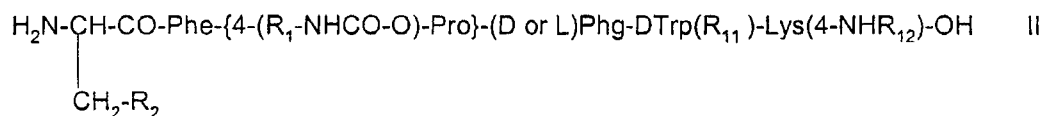
cada uno de R_{11} y R_{12} , independientemente, es un grupo protector amino,

de tal modo que cuando R_1 comprende un NH_2 terminal, este NH_2 terminal también está protegido por el grupo protector amino,

y en donde la remoción requerida del grupo(s) protector,

y la recuperación del compuesto de la fórmula I de esta manera, se obtiene en forma libre o en la forma de sal.

2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque comprende la ciclización de un análogo de somatostatina lineal de la fórmula II



en donde R_1 es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NR}_3\text{R}_4$, R_2 es 4-benciloxi-fenilo, y R_3 , R_4 , R_{11} y R_{12} son como se definieron en la reivindicación 1,

de tal modo que cuando R_1 comprende un NH_2 terminal, esta NH_2 terminal también está protegida por un grupo protector amino,

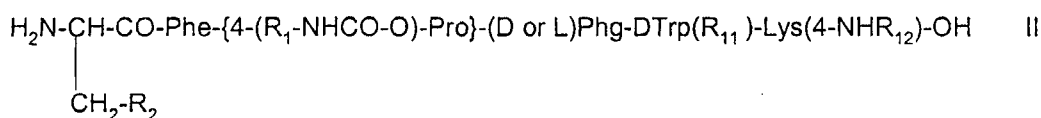
y en donde la remoción requerida del grupo(s) protector,

y la recuperación de un compuesto de la fórmula I de esta manera, se obtiene en forma libre o en la forma de sal en donde R_1 es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NR}_3\text{R}_4$, R_2 es 4-benciloxi-fenilo.

7

124
134

3. Un compuesto de la fórmula II



en donde R_1 y R_2 son como se definieron en la reivindicación 1,
cada uno de R_{11} y R_{12} , independientemente, es un grupo
protector amino,

de tal modo que cuando R_1 comprende un NH_2 terminal,
este NH_2 terminal también está protegido por el grupo protector
amino,

o una sal del mismo.

4. Un compuesto de la fórmula II de acuerdo con la
reivindicación 3, en donde R_1 es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NR}_3\text{R}_4$, R_2 es 4-
benciloxi-fenilo, y cada uno de R_{11} y R_{12} , independientemente,
es un grupo protector amino, de tal modo que cuando R_1
comprende un NH_2 terminal, este NH_2 terminal también está
protegido por el grupo protector amino, o una sal del mismo.

5. Un compuesto de la fórmula II de acuerdo con la
reivindicación 3, que se selecciona de H-Tyr(Bzl)-Phe-(2S,4R)-4-
(Boc-NH-CH₂-CH₂-NH-CO-O)-Pro-DPhg-DTrp(Boc)-Lys(Boc)-OH,
H-Tyr(Bzl)-Phe-(2S,4R)-4-(Boc-NH-CH₂-CH₂-NH-CO-O)-Pro-Phg-
DTrp-Lys(Boc)-OH y
H-Tyr(Bzl)-Phe-(2S,4R)-4-(Boc-NH-CH₂-CH₂-NH-CO-O)-Pro-Phg-
D-Trp(Boc)Lys(Boc)-OH o una sal del mismo.

6. Un procedimiento para la producción de un compuesto

8

137
137

de la formula II como se definió en la reivindicación 3, que comprende enlazar juntos a través de un enlace de amida dos unidades de péptido, cada uno de ellos contiendo por lo menos un aminoácido en forma protegida o no protegida, en donde la unión de amida está en tal forma que se obtiene la secuencia de aminoácido deseada según definida en la fórmula II y en donde se requiere la remoción de por lo menos un grupo protector, y

recuperar un compuesto de la fórmula II de esta manera obtenido en forma libre o en forma de sal.

7. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el compuesto de fórmula (I) es ciclo[$\{(4\text{-NH}_2\text{-C}_2\text{H}_4\text{-NH-CO-O})\text{-Pro}\}$ -Phg-Dtrp-Lys-Tyr(4-benzil)-Phe].