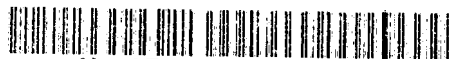


OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Carlos R. Olarte
Juan G. Moure

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-076577- -00011-0000

Fecha: 2012-07-10 16:21:44 Dep: 2020 DIR.NUEVASOR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act: 523 RESPUESTA Folios: 16

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Ella Ponce
Liliana Galindo
Mara Clara Calderón
M.C.M.
Mara Clara Alúncera

Re: Expediente No. 07-076.577

Solicitud de patente de invención titulada: "MÉTODOS PARA LA PRODUCCIÓN DEL ANTIBIÓTICO 107891 Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAMENTE ACEPTABLES DEL MISMO"

Solicitante: SENTINELLA PHARMACEUTICALS, INC

Nuestra Ref.: P2007/000124

RESPUESTA AL OFICIO No. 02898, NOTIFICADO POR FIJACION EN LISTA No. 82
DE FECHA 24 DE FEBRERO DE 2012
(SEGUNDO EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la presente solicitud, me permito adjuntar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado el 18 de agosto de 2011 junto con mi respuesta al primer examen de fondo.

Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:

- se eliminó la Reivindicación 2

- en la Reivindicación 1 se eliminó la expresión “variantes o mutantes” y se limitaron los radicales R_1 a R_8 de forma que ahora se seleccionan independientemente del grupo constituido por H y OH;
- en la Reivindicación 1 se introdujeron las limitaciones de las antiguas Reivindicaciones 3, 4 y 12, definiendo así los métodos de aislamiento y purificación;
- las nuevas Reivindicaciones 9 y 10 (antiguas Reivindicaciones 13 y 14) son ahora dependientes de la Reivindicación 1;
- las nuevas Reivindicaciones 2 a 8 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 5 a 11.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial, por el contrario, éstas corresponden a una drástica limitación de la materia reivindicada.

2. a- La Examinadora solicita que el título sea modificado de manera que corresponda con el objeto de la solicitud.

b- En atención a la anterior objeción, me permito modificar el título de la siguiente manera:

“MÉTODOS PARA LA PRODUCCIÓN DEL ANTIBIÓTICO 107891 Y COMPOSICIONES
FARMACÉUTICAMENTE ACEPTABLES DEL MISMO”

3. a- La Examinadora señala que la materia la Reivindicación 1 y sus dependientes no es clara ni concisa porque no se limitan las condiciones de cada una de las etapas del método reclamado, no se incorporan las condiciones de cultivo de *Microbispora* sp. ATCC PTA-5024 que permite mantener la capacidad de producir dicho antibiótico, así como tampoco se limitan las condiciones que permiten lograr el aislamiento del antibiótico. Finalmente, dice que dicha reivindicación omite las condiciones y metodología de purificación, tipo de cromatografía utilizada, condiciones de las fases y proceso de liofilización y las etapas del método que permite separar de manera específica los factores A1 y A2.

b- i) En primer lugar, llamo respetuosamente la atención de la Examinadora sobre las limitaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, específicamente aquellas introducidas en la nueva Reivindicación 1. La nueva Reivindicación 1

define clara e inequívocamente la secuencia de etapas del método, las características técnicas de las etapas de aislamiento y purificación del antibiótico 107891, además del tipo de separación empleada para los Factores A1 y A2.

ii) Con el fin de aclarar la invención y resaltar su soporte en el Capítulo Descriptivo, me permito señalar lo siguiente:

A- La presente invención está referida a un proceso para producir un compuesto antibiótico 107891, cuya fórmula general es tal como la incluida en la Reivindicación 1, donde X es un halógeno (F, Cl, Br, I), Y₁, Y₂, Y₃, Y₄ y Y₅ son independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste de S, S-O, S=O, O-S=O, y O=S=O; y donde R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ son independientemente seleccionados del grupo que consiste de H, OH, con la condición que por lo menos uno de Y₁, Y₂, Y₃, Y₄ y Y₅ es diferente de S.

Como se señala en el Capítulo Descriptivo de la solicitud, la producción del antibiótico 107891 se alcanza cultivando *Microbispora sp.* ATCC PTA-5024; aislando el antibiótico del caldo de cultivo y/o micelio y/o del caldo de fermentación filtrado, y purificando el antibiótico aislado por medios cromatográficos (Pág. 4, líneas 9-19).

Adicionalmente, en el Capítulo Descriptivo se discute que la etapa de fermentación es monitoreada por análisis HPLC (Pág. 5, líneas 11-13). Por otra parte, en la Página 20, líneas 21-23 es discutido que la purificación es preferiblemente conducida por procedimientos cromatográficos. Por esto, la persona del oficio versada en la materia, leyendo la presente invención, sabe que los compuestos de antibiótico son obtenidos a través del proceso reivindicado, por ejemplo, cultivando *Microbispora sp.* ATCC PTA-5024, siendo esta capaz de producir, en el caldo de cultivo y/o el micelio y/o el caldo de fermentación filtrado, todos los compuestos antibióticos comprendidos en la Reivindicación 1 y que pertenecen a la fórmula general allí incluida.

De otra parte, la persona del oficio conoce que es posible obtener cada compuesto por separado de acuerdo con la invención, aislando la correspondiente fracción de elución de acuerdo con técnicas conocidas. De hecho, en el Capítulo Descriptivo de la presente solicitud, está definida cuál es la realización preferida para obtener A1 y A2, pero, de la misma manera, también pueden ser aislados otros compuestos según la invención. En efecto, se describe desde la fecha de presentación de la solicitud, que la cepa *Microbispora sp.* ATCC PTA-5024, de acuerdo con la presente invención, es capaz de producir varios compuestos diferentes, a saber, Factores A1 y

A2, así como otros compuestos diferentes que pertenecen a la fórmula general. Todos esos compuestos están presentes en el caldo de fermentación también como en el micelio (Págs. 15 a 21) y pueden ser obtenidos tal como se describió en la solicitud.

De acuerdo con las técnicas de aislamiento y de purificación elegidas, los diferentes compuestos tienen diferentes tiempos de retención (por ejemplo si fuera adoptada la técnica HPLC) y en consecuencia, se identifican y purifican por separado.

Las páginas de la solicitud arriba citadas dan una indicación clara del proceso de preparación de cada compuesto diferente de acuerdo con la fórmula general de la Reivindicación 1; los compuestos según la presente invención son todos producidos por la misma cepa en las mismas condiciones.

Estos compuestos pueden entonces ser aislados y purificados separadamente, con el fin de probar su actividad antibacterial. Las condiciones generales de experimentación para producir compuestos de la invención reivindicada están reportadas en la solicitud (Págs. 4 y 5). En particular, "pueden usarse muchos de los medios nutrientes empleados normalmente en el campo de la fermentación." (Pág. 4, líneas 18 - 19).

B- Ahora bien, los datos experimentales abajo señalados demuestran las diferencias entre el 107891 (complejo A de A1 y A2 donde el residuo de prolina es sustituido con dos grupos OH (Factor A2) o el residuo de prolina es sustituido con un grupo OH (Factor A1) y el complejo NAI-107 B (complejo B de B1 y B2 donde el residuo de prolina es sustituido con dos residuos OH (Factor B2) o el residuo prolina es sustituido con un residuo OH (Factor B1), por ejemplo, las diferencias fueron evidentes a través de los espectros de NMR del complejo A y B.

Con el fin de obtener una gran cantidad del complejo NAI-107 B a partir del caldo de cultivo y/o micelio, el solicitante usó los mismos procedimientos descritos en el Ejemplo 1 o 2 de la solicitud. La etapa de recuperación del complejo NAI-107 B crudo pudo ser lograda por ejemplo con el mismo procedimiento descrito en los Ejemplos 3 y 4 de la solicitud.

En particular, el antibiótico crudo complejo NAI-107 B (complejo de Factores B1 y B2) fue purificado por cromatografía de presión media sobre 86 g en una columna RediSep RF (40 – 63µ tamaño de partícula, 60 Angstrom de tamaño de poro, malla 230 – 400) por medio de usar un sistema de cromatografía de presión media CombiFlash RF Teledyne Isco. La resina fue

OLARTEMoure

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

previamente acondicionada con una mezcla de fase A:fase B 8:2 (v/v) y fue entonces eluida a 60 ml/min con gradiente lineal de 20 min desde 20% a 45% de fase B. La fase A fue agua con 0.1% TFA y la fase B fue acetonitrilo.

Las fracciones que contienen complejo NAI-107 B (complejo de Factores B1 y B2) fueron juntadas, concentradas al vacío y liofilizadas (Pág. 21 líneas 9 – 12). Como se indicó en la Página 21, línea 22 a Página 22, línea 1 “como es habitual en esta técnica, las etapas de producción, así como la recuperación y purificación, pueden seguirse por una serie de procedimientos analíticos que incluyen ensayo inhibidor contra microorganismos susceptibles y control analítico usando la HPLC o HPLC acoplado con espectrometría de masas”.

Una técnica analítica HPLC preferida fue desarrollada sobre un instrumento Shimadzu (cromatógrafo líquido LC 2010A-IT, Shimadzu Corporation, Japón) equipado con una columna HiQ sil C18HS, 5 μ (250 x 4.6 mm) eluido a una tasa de flujo de 1 ml/min y a 50°C de temperatura.

La elución se realizó con un programa multietapas: tiempo=0 (32% fase B); tiempo=5 min. (32% de fase B); tiempo=26 min (42% de fase B); tiempo=27 min (90% de fase B); tiempo=30 min (90% de fase B); tiempo=31 min (32% de fase B); tiempo=40 min (32% de fase B). La fase A fue de 80 mM HCOO⁻ NH₄⁺ ajustada a un pH de 4.5 con HCOOH y con 5% de acetonitrilo y la fase B fue acetonitrilo. El detector de UV estuvo a 230 nm y 270 nm.

En estas condiciones analíticas HPLC los Factores A1, A2, B1 y B2 presentaron tiempos de retención de 19.5, 20.2, 22.9 y 23.3 minutos respectivamente.

Una técnica analítica HPLC-MS preferida fue desarrollada sobre un cromatógrafo líquido de serie Agilent 1100 equipado con una columna Ascentis express Supelco RP18, 2.7 μ (50 x 4.6 mm) eluido a una tasa de flujo de 1 ml/min y a 40°C de temperatura.

La elución se realizó con un programa multietapas: tiempo=0 (5% fase B); tiempo=6 min. (95% de fase B); tiempo=7 min (100% de fase B); tiempo=7.2 min (5% de fase B); tiempo=10 min (5% de fase B). La fase A fue ácido trifluoroacético al 0.05% en agua (v/v) y la fase B fue ácido trifluoroacético al 0.05% en acetonitrilo (v/v). El detector de UV estuvo a 220 nm.

El efluente de la columna fue dividido en una razón de 50:50 y una parte (500 µl/min) se desvió hacia el detector de matriz de fotodiodo. El resto (500 µl/min) fue desviado a la interfaz ESI de un Bruker Esquire3000 más espectrómetro de masas con trampa iónica.

El análisis espectrométrico de masas fue desarrollado bajo las siguientes condiciones:

Condiciones de entrada de la muestra:

Gas de arrastre (N₂) 50 psi:

Gas seco 10 l/min:

Estufa capilar 365°C:

Ajustes de potencial a la entrada de la muestra:

Polaridad: positiva:

Potencial del capilar -4000V:

Placa de desplazamiento final -500V:

Condiciones de barrido:

Tiempo iónico máximo 200 ms:

Tiempo iónico 5 ms:

Microbarrido completo 3:

Segmento: 10 minutos de duración. casos de barrido positivos (100-2400 m/z)

En estas condiciones analíticas HPLC-MS los factores B1 y B2 presentaron un ión de carga doble a 1124,4 y 1132,4 m/z respectivamente.

El espectro NMR del complejo 107891 A indica que los factores A1 y A2, tienen cinco puentes sulfuro, mientras que el espectro de NMR del complejo NAI-107 B indica que los factores B1 y B2 tienen cuatro puentes sulfuro, y muestra una señal de oxidación del puente de azufre.

iii) Ahora bien, respecto a la solicitud de la Examinadora de incluir todas las condiciones de cada etapa del procedimiento, me permito aclarar respetuosamente que en las reivindicaciones no es necesario incluir elementos **NO ESENCIALES** del procedimiento reclamado. Por el contrario, y con el fin de presentar claramente las propiedades novedosas e inventivas de la invención, las reivindicaciones deben limitarse a los elementos característicos que lo diferencian del estado de la técnica, que en el presente caso corresponden al antibiótico

específico producido y a la cepa de la cual este se origina. Incluir elementos y condiciones específicas **NO ESENCIALES** en las reivindicaciones limitaría injustamente el derecho del inventor a reclamar el alcance del concepto inventivo desarrollado. Como es sabido, un inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste, siempre y cuando se conserve el principio de unidad de invención y no haya arte previo que afecte su patentabilidad.

De hecho, nada en la Decisión 486 obliga al solicitante a incluir características no esenciales de la invención en las reivindicaciones. El Manual Andino de Patentes (MAP) establece claramente “que las reivindicaciones deben contener todas las características técnicas esenciales de la invención, las cuales la definen y la hacen o pudieran hacerla distintiva del estado de la técnica. Dichas características esenciales definen la solución al problema técnico que intenta resolver la invención” (mi subrayado y énfasis).¹

Adicionalmente, no puede olvidarse que las reivindicaciones deben interpretarse según la información contenida en el Capítulo Descriptivo de la solicitud^{2,3}; es más, el significado y alcance de las palabras de las reivindicaciones debe ser el que normalmente se les da en el área técnica de la solicitud⁴. En este sentido, el Capítulo Descriptivo y el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto define las condiciones preferidas específicas para llevar a cabo el procedimiento reclamado y los ejemplos muestran realizaciones concretas incluidas las condiciones y los procedimientos específicos, que la Examinadora debe tener en cuenta al momento de evaluar el alcance de la presente invención.

Vale la pena diferenciar el rol que cumple el Capítulo Descriptivo, que es el de proporcionar información suficiente para que cualquier persona versada en la materia pueda reproducir la invención, sin necesidad de investigación adicional, y el del Capítulo Reivindicatorio que es definir el alcance de la invención y la protección otorgada. En éste caso en particular, el Capítulo Descriptivo define las condiciones preferidas específicas para llevar a cabo el procedimiento reclamado y los ejemplos muestran realizaciones concretas incluidas las condiciones y los procedimientos específicos.

¹ Manual Andino de Patentes, (2004) Sección 4.2, (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>)
² Decisión 486, de la comisión de la Comunidad Andina, Artículo 51.
³ Manual Andino de Patentes, (2004), Sección 4.6.2, (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).
⁴ Manual Andino de Patentes, (2004), Sección 4.6.1, (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

En conclusión, incluir tales condiciones específicas **no esenciales** en las reivindicaciones sólo limitaría de manera injusta el alcance del concepto inventivo desarrollado por los investigadores y excluiría otras posibles modalidades asociadas con la preparación de antibióticos que no están específicamente ejemplificados.

4. a- La Examinadora señala que los términos alquilo y arilo de la Reivindicación 1 carecen de concisión, ya que no limitan el alcance de la materia representada en la fórmula estructural, por lo que sugiere restringir su definición a generalización razonable de los ejemplos definidos en el Capítulo Descriptivo.

b- Considero superada la objeción anterior en tanto que los términos "alquilo" y "arilo" han sido eliminados del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, limitando la definición de los radicales R_1 a R_8 de manera que se seleccionan independientemente del grupo constituido por H y OH de conformidad con el Capítulo Descriptivo (Págs. 43-45 y Ejemplos).

5. a- La Examinadora señala que la expresión "variantes o mutantes" utilizada en el Capítulo Reivindicatorio es ambigua y no limita el alcance de la solicitud.

b- Considero superada la anterior objeción en tanto que la expresión "variantes o mutantes" ha sido eliminada del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

6. a- La Examinadora señala que las Reivindicaciones 13 y 14 reclaman una composición farmacéutica que comprende un antibiótico seleccionado del antibiótico 107891, pero esta materia se superpone a la materia de la solicitud CO07-70604 que reclama en sus Reivindicaciones 14 y 15 composiciones que comprenden un antibiótico seleccionado del antibiótico 107891, el Factor A1 del antibiótico 107891, el Factor A2 del antibiótico o una mezcla de estos.

b- Considero superada la objeción anterior en tanto que las nuevas Reivindicaciones 9 y 10 (antiguas Reivindicaciones 13 y 14) se refieren ahora a la nueva Reivindicación 1, limitando así las composiciones farmacéuticas a aquellas que incorporan el antibiótico obtenido de acuerdo con el procedimiento de la Reivindicación 1.

7. a- La Examinadora indica que el artículo "Nebularine from a novel Microbispora sp." (D2) y el libro "Brock Biología de los Microorganismos" (D3), afectan el nivel inventivo de las Reivindicaciones 1 a 14.

La Examinadora señala que D2 divulga métodos para la extracción y purificación de antibióticos a partir de *Microbispora* sp. SCC 1779, además afirma que la diferencia entre la invención y D2 es el antibiótico específico aislado (107891), obtenido a partir de *Microbispora* sp. ATCC PTA-5024.

De otra parte, la Examinadora señala que D3 describe métodos industriales convencionales para la producción de antibióticos a partir de microorganismos, que comprende las operaciones de fermentación, separación por filtración y purificación. De manera semejante al análisis respecto a D2, la Examinadora afirma que la diferencia entre la presente invención y el procedimiento de D3 consiste en que dicha anterioridad no especifica el uso del microorganismo *Microbispora* sp. ATCC PTA-5024.

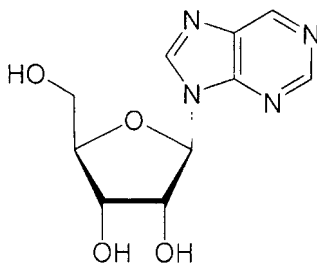
La Examinadora también señala que el efecto que logra el especificar el microorganismo *Microbispora* sp. ATCC PTA-5024, es que se obtiene el conjunto de compuestos denominados 107891 seleccionados en la presente solicitud en los que uno de Y_1 a Y_5 es diferente de S. Sin embargo, afirma que el proceso reivindicado no parece proporcionar un efecto inesperado, ya que el estudio de evaluación de actividad biológica in vitro para el antibiótico 107891 no especifica que se hubiesen excluido del ensayo los compuestos en donde Y_1 a Y_5 son S.

Por último, la Examinadora señala que no se describe ninguna etapa del procedimiento que permita obtener el antibiótico sin los compuestos en que Y_1 a Y_5 son todos S, los cuales son denominados factores A1 y A2 y que son excluidos de la presente solicitud.

La Examinadora concluye que cualquier persona del oficio normalmente versada en la materia utilizando las enseñanzas descritas en D3 a través de los métodos descritos en D2 fácilmente llegaría así al objeto de la Reivindicación 1 de la solicitud, por lo cual se considera obvia.

b- i) Respecto al arte previo citado por la Examinadora es importante puntualizar lo siguiente:

- D2 describe el aislamiento del antibiótico nebularina (de nombre químico 9- β -D-ribofuranosil purina) a partir de *Microbispora* sp, particularmente la cepa SCC 1779, y su separación usando cromatografía DCC;



- D3 simplemente se refiere a los conocimientos de biología general, pero no hace mención específica de los antibióticos 107891 o de *Microbispora* sp. ATCC PTA-5024, por lo que no proporciona enseñanzas directamente asociadas con los métodos de la presente invención.

La persona medianamente versada en la materia siguiendo las enseñanzas de D2 se habría inclinado a intentar aislar el antibiótico de interés (107891) a través de cromatografía DCC, utilizando un sistema disolvente $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$ (7:13:8). **Nada** en D2 proporciona sugerencias a dicha persona para que la recuperación del antibiótico 107891 de la presente invención pudiera ser realizada por lavado/elución de la resina obtenida con metanol:agua, y su purificación mediante cromatografía de presión media con acetonitrilo:tampón formiato de amonio o por HPLC. En D2 se aísla un **antibiótico**, nebularina, como se evidencia en su estructura, mientras que en la presente invención se produce un **lantibiótico**, el cual se define como un péptido pequeño activo a nivel de membrana, que contiene aminoácidos poco comunes. Las diferencias estructurales entre el compuesto aislado en D2 y el lantibiótico de la presente invención permiten concluir que la persona medianamente versada en la materia no encontraría indicación o enseñanza alguna en D2 con el fin de producir un lantibiótico como el aquí reclamado. De la misma forma, es importante señalar que ningún documento citado por la Examinadora enseña el uso de *Microbispora* sp. ATCC PTA-5024 en la producción de un antibiótico.

De manera similar, D3 tan sólo es un libro de texto, que no proporciona enseñanza alguna respecto a la separación y purificación de los factores A1 y A2, tal como se realizó en la presente invención.

En resumen, la persona medianamente versada en la materia con conocimiento de D2 (el aislamiento de un antibiótico pequeño -nebularina), no habría encontrado enseñanzas o sugerencias aplicables a la producción del antibiótico 107891, el cual no está químicamente relacionado con el producto de D2 y es estructuralmente diferente. Adicionalmente, no habría encontrado motivaciones o instrucciones en el arte previo (D2 y/o D3), que lo condujera de

manera inequívoca a los compuestos aquí reclamados, o al método para su producción a partir de, específicamente, *Microbispora sp.* ATCC PTA-5024.

Evidentemente, los documentos citados por la Examinadora no están relacionados con la presente invención y ninguno de los compuestos o métodos descritos D2 y/o D3 hacen parte de la materia reivindicada en la solicitud.

ii) En ese punto es importante resaltar los siguientes elementos, proporcionados de manera más general en el punto 3.b.ii:

- la producción del antibiótico 107891 de la presente invención se alcanza mediante el cultivo específico de *Microbispora sp.* ATCC PTA-5024, aislamiento del antibiótico del caldo de cultivo y/o caldo de micelio y/o filtración de fermentación, y la purificación del antibiótico aislado por medios cromatográficos;
- el cultivo de *Microbispora sp.* ATCC PTA-5024 produce todos los compuestos antibióticos correspondientes al género 107891 (en el caldo de fermentación, así como en el micelio), y también comprende compuestos en los que al menos uno de Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 y Y^5 es diferente de S;
- cualquier experto en la técnica sabrá que es posible obtener cada compuesto sólo mediante el aislamiento de la fracción de elución correspondiente; además, los diferentes compuestos tienen diferentes tiempos de retención y pueden identificarse por separado y purificados;

iii) Teniendo en consideración el análisis realizado y de acuerdo con el proceso descrito en los Ejemplos, los inventores obtuvieron dos compuestos que pertenecen a la fórmula general actual, presentando informes de las condiciones experimentales útiles para obtener un compuesto arbitrariamente nombrado por el solicitante como complejo NAI-107 B, este complejo siendo formado por dos factores B1 y B2.

Los datos experimentales dirigidos a la producción del complejo NAI-107 B a partir del caldo de cultivo y/o micelio, demuestran que este complejo tienen cuatro puentes de azufre, mientras que el compuesto arbitrariamente nombrado complejo A, tiene cinco puentes de azufre, como se demostró anteriormente (punto 3.b.ii).

iv) Vale la pena anotar que la evaluación de la actividad inventiva no puede basarse en si la invención era posible de alcanzar, ya que claramente era posible pues el lantibiótico obtenido a partir de *Microbispora* sp. ATCC PTA-5024 existe. Aplicar un estándar de "posibilidad de alcanzar", haría que ninguna invención fuera susceptible de patentarse, haciendo inviable el sistema de patentes. Del mismo modo, el análisis de patentabilidad no puede implicar la cuestión de si las técnicas de investigación aplicadas son comunes u obvias, sino más bien si el objeto específicamente reclamado podría haber sido evidentemente derivado del arte previo (sin necesidad de investigación adicional alguna).

Recordemos también que el hecho de utilizar herramientas conocidas en el estado de la técnica no desvirtúa automáticamente el nivel inventivo de una invención, puesto que en toda nueva creación es necesario valerse de las herramientas existentes en la técnica para así poder seguir avanzando en los desarrollos tecnológicos. La Examinadora parece desatender la jurisprudencia establecida por el Tribunal de Justicia Andino, que con relación al nivel inventivo en el área de los inventos químicos y biotecnológicos ha manifestado que frecuentemente "...**aplicando procedimientos conocidos** pueden obtenerse resultados inesperados para una persona normalmente versada en la materia...", pero que "...por ello, el juicio del nivel inventivo no puede ser elaborado con criterios generales, sino que dependerá de las especiales circunstancias de cada caso."⁵

Lo anterior, cobra importancia particularmente porque la evaluación del nivel inventivo debe centrarse únicamente en la cuestión de si, para la persona medianamente versada en la materia, la materia reivindicada habría podido derivarse de manera obvia a partir del arte previo y sin necesidad de investigación adicional alguna. En el presente caso, es claro que la persona medianamente versada en la materia, siguiendo las enseñanzas de D2 o D3, habría estado inclinada necesariamente a desarrollar procedimientos de síntesis para compuestos diferentes a los aquí reivindicados. Cualquier conclusión contraria corresponde necesariamente a un análisis basado en retrospectiva (hindsight).

No es apropiado anticiparse a los resultados presentados por la invención, ya que así, siempre resultará "obvio" todo objeto de una solicitud de patente, pues inevitablemente está parecerá derivada de la teoría en que se basa su desarrollo, sin dar mayor importancia al trabajo, incertidumbre, intelecto y creatividad involucrados en la invención para llegar a la solución del problema planteado en la solicitud.

⁵ Proceso 105-IP-2000, página 7, líneas 45 a 50.

En conclusión, ninguna de las enseñanzas divulgadas en D2 o D3 motivaría a una persona medianamente versada en la materia a desarrollar un procedimiento como el aquí reivindicado, y mucho menos con las particularidades señaladas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

8. Finalmente, me permito informar que para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud, ha sido otorgado hasta el momento el privilegio de patente por las Oficinas de Patentes de Europa (EP1848731), Nueva Zelanda (NZ556368), Australia (AU2005326149), Indonesia (ID0021670), Japón (JP4191238), México (MX269547), Marruecos (MA29237), Singapur (SG134460) Sudáfrica (ZA2007/05495), Ucrania (UA 87548), Uzbekistán (UZIAP03992), Estados Unidos (US7351687), Filipinas (1-2007-501472) y Túnez (TN19999).

Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, considero que dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio aplicados para concluir la aceptación de dichas patentes resultan equivalentes a los que la SIC debe emplear.

9. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por la Examinadora en su examen de fondo han sido resueltas, y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

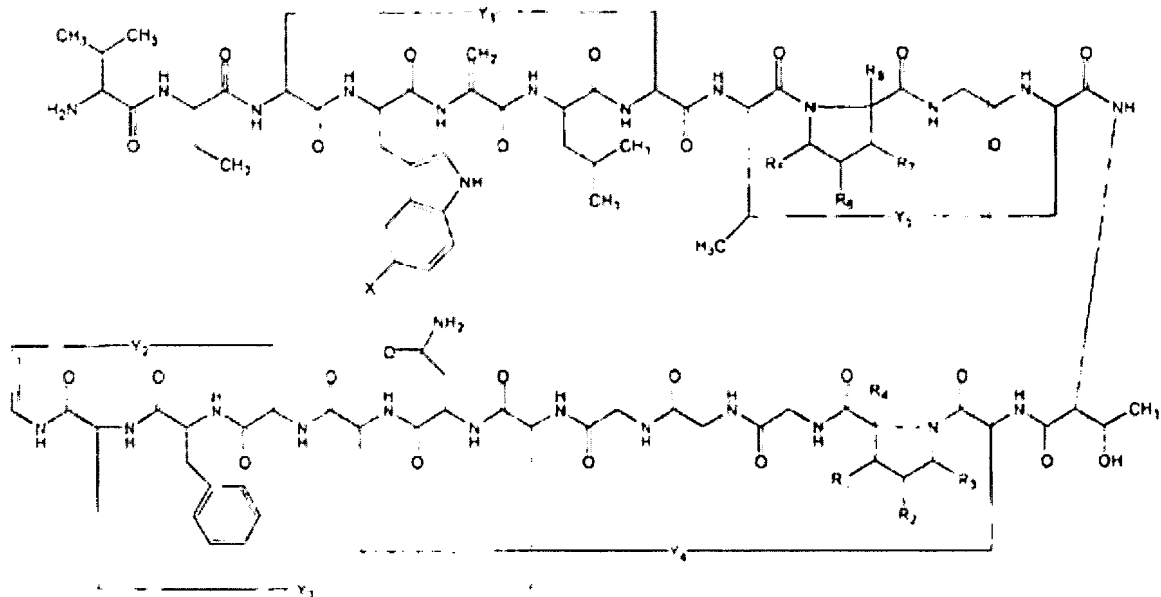
Anexo: Capítulo Reivindicatorio Modificado.

19

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Segundo Examen de Fondo)

1. Un procedimiento para producir antibiótico 107891 de acuerdo con la siguiente fórmula estructural:



en donde

X se selecciona del grupo constituido por F, Cl, Br y I;

Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 , y Y_5 se seleccionan independientemente del grupo constituido por S, $S-O^-$, $S=O$, $O^-S=O$, y $O=S=O$;

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 y R_8 se seleccionan independientemente del grupo constituido por H y OH;

con la condición de que por lo menos uno de Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 , y Y_5 es diferente de S;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos con ácidos; que comprende las etapas de:

cultivar *Microbispora* sp. ATCC PTA-5024, manteniendo la capacidad de producir dicho antibiótico, en condiciones aeróbicas, en un medio acuoso rico en nutrientes que contiene una fuente asimilable de carbono, nitrógeno y sales inorgánicas;

aislar el antibiótico resultante del micelio y/o del caldo de fermentación filtrado;

en donde el aislamiento del antibiótico del caldo de cultivo filtrando se realiza recuperando el antibiótico del caldo de fermentación filtrado según una técnica seleccionada del grupo constituido por extracción con un disolvente inmiscible en agua, precipitación añadiendo un no disolvente o cambiando el pH de la solución, cromatografía de absorción, cromatografía de reparto, cromatografía de reparto en fase inversa, cromatografía de intercambio iónico, cromatografía de exclusión molecular, y una combinación de dos o más de dichas técnicas; o

en donde el aislamiento del antibiótico se lleva a cabo separando el micelio del sobrenadante del caldo de fermentación y el micelio se extrae con un disolvente miscible en agua, por lo cual, después de la retirada del micelio gastado, se obtiene una solución miscible en agua que contiene el antibiótico bruto, la cual se puede procesar por separado o juntándolo con el caldo de fermentación filtrado para recuperar el antibiótico 107891 por medio de las técnicas anteriormente señaladas: y

purificar el antibiótico 107891 aislado por medio de un procedimiento cromatográfico, preferiblemente por HPLC preparativa o cromatografía de presión media.

2. El procedimiento según la Reivindicación 1, en el que la concentración del disolvente miscible en agua en el extracto de micelio se reduce antes de ser procesado para recuperar el antibiótico a partir del mismo.

3. El procedimiento según la Reivindicación 2, en el que el caldo de fermentación filtrado se pone en contacto con una resina de absorción, y dicha resina se eluye con un disolvente polar miscible en agua o en una mezcla del mismo con agua, por lo cual se obtiene una solución que contiene el antibiótico 107981 bruto.

4. El procedimiento según la Reivindicación 3, en el que la resina de absorción se selecciona del grupo constituido por una resina de poliestireno, de una mezcla de poliestireno y divinilbenceno y de poliamida.

5. El procedimiento según la Reivindicación 1, en el que el micelio se extrae con alcohol C₁-C₃, y el extracto miceliar se pone en contacto con una resina de absorción y se eluye de la misma con un disolvente polar miscible en agua o en una mezcla del mismo con agua, por lo cual se obtiene una solución que contiene el antibiótico 107891 bruto.

6. El procedimiento según la Reivindicación 1, en el que las soluciones que contienen el antibiótico 107891 bruto se agrupan y procesan para purificación adicional de dicho antibiótico 107891.

7. El procedimiento según la Reivindicación 3, en el que la solución que contiene el antibiótico 107981 bruto se concentra y después se seca por congelación para dar el antibiótico 107891 bruto en forma de un producto sólido.

8. El procedimiento según la Reivindicación 3, en el que se agrupan las resinas de absorción que contienen el antibiótico absorbido, y su mezcla se eluye con un disolvente polar miscible en agua o con una mezcla del mismo con agua.

6

9. Una composición farmacéutica que comprende un antibiótico 107891, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos con un ácido, donde el antibiótico 107891 es preparado de acuerdo con el procedimiento de la Reivindicación 1.

10. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 9, que comprende un antibiótico preparado de acuerdo con el procedimiento de la Reivindicación 1, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
