

C

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-105928-A-00002-0000

Fecha: 2009-02-23 14:42:29 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 12

2610 DIVI 1/P

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

Re: Expediente No. 03.105.928A
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. 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. 14996 notificado por fijación en lista el 28 de noviembre de 2008, relacionado con el concepto técnico de fondo No. 2275, me permito manifestar:

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 consta de 5 reivindicaciones. En cuanto a este capítulo reivindicatorio, me permito decir que el mismo se encuentra debidamente sustentado por la descripción y no amplía el alcance de la presente invención, por el contrario limita de manera drástica el alcance de la solicitud y subsana además las objeciones presentadas por el examinador.

Para este efecto, me permito acompañar el recibo No 09-8,503 del 3 de febrero de 2008, con el cual queda cubierta la tasa correspondiente a la modificación en cuanto a las reivindicaciones que presento junto con este memorial.

2. Claridad de la solicitud

Sobre este particular, atentamente nos permitimos manifestar que con las modificaciones presentadas con este escrito, quedan cabalmente superadas estas objeciones.

3. Nivel inventivo

El señor examinador señala en su concepto técnico No. 2275 que "La diferencia con D1 es que en la actual solicitud los compuestos derivados de dipéptido que contiene un grupo 2-

tioacilo N-termina, el carbono que sostiene a los radicales R6 y R7 combinados (equivalente al carbono que sostiene a R3 en la anterioridad) forman un cicloalquilideno de 5 ó 6 miembros"

Y continúa afirmando que *"Esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja a los compuestos reivindicados en comparación con los compuestos del Estado de la Técnica más cercano (Ver folio 142, tabla III); porque estos compuestos no parecen tener un efecto inhibitor superior sobre la enzima convertidora de angiotensina (ACE) y de la enzima endopeptidasa neutra (NEP) (Ver folios 21-35).*

En relación con los argumentos presentados por ese despacho, es necesario señalar que carecen de un enfoque adecuado de conformidad con las normas, jurisprudencia y reglas técnicas que existen para poder desvirtuar el nivel inventivo de la invención, toda vez que el señor examinador realizó la búsqueda de documentos sin hacer el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que afrontó el solicitante en el momento antes que la solicitud fuera conocida, es decir, se realizó un estudio de tipo hindsight, el cual no es permitido para la evaluación del nivel inventivo de la invención.

Esto claramente lleva a un análisis inapropiado de la altura inventiva de la invención en estudio, pues al no haber tenido en cuenta los lineamientos y la doctrina para realizar una adecuada valoración del nivel inventivo, conducen a una aplicación errónea de los artículos 16 y 18 de la Decisión 486, debido a que no se está teniendo en cuenta el estado de la técnica y no se está demostrando de manera contundente cómo una persona medianamente versada en el campo técnico habría llegado de manera evidente a partir de los documentos citados a la materia objeto de la solicitud en estudio, toda vez que el análisis es incorrecto y producto de un enfoque de tipo hindsight.

En este orden de ideas, nos permitimos dirigir la atención del señor examinador al artículo 18 de la Decisión 486, donde se establece que: *"Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica."* (El resaltado es nuestro).

Lo anterior significa que el señor examinador, haciendo la búsqueda de anterioridades a posteriori y sin hacer un esfuerzo intelectual por situarse en la situación de un técnico medianamente versado antes de la presentación de la solicitud en estudio, selecciona documentos partiendo del conocimiento de la invención en estudio, sin tener en cuenta cual era el estado del arte en el momento de la fecha de prioridad de la solicitud.

Sobre este particular, nos permitimos dirigir la atención del señor examinador al *Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina* publicado por la OMPI en 2004, específicamente al numeral 10.2 (método para la evaluación del nivel inventivo) en la página 78 segundo párrafo donde se establece que: "Se debe tener en cuenta que la búsqueda de anterioridades se efectúa *a posteriori*, tomando como punto de partida la misma invención. Por lo tanto el examinador debe realizar *el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que ha tenido que afrontar el técnico con conocimientos medios en la materia en un momento en que la invención no era conocida, es decir antes de la invención.*"

Es así que, es notable la manera cómo no se está realizando dicho *esfuerzo*, ya que a la luz de sus argumentos dados en el concepto técnico No. 2275, se trató de "armar" los compuestos reclamados a partir de características aisladas encontradas en los dos documentos, sin considerar las diferencias encontradas entre los compuestos de la solicitud en estudio y los revelados en las anterioridades, señalando únicamente que la actividad se encuentra centrada en el grupo farmacóforo, sin prestar mayor atención al patrón de sustitución mostrado por los compuestos novedosos de la solicitud ni a la actividad señalada en la descripción para dichos compuestos.

En este sentido, resulta pertinente dirigir la atención de ese despacho al Manual Andino, en esta ocasión al numeral 10.4 página 81, donde se pone de manifiesto que: "En la práctica del examen de fondo se puede utilizar una serie de indicios para identificar la existencia de nivel inventivo tales como:

- el carácter inesperado del resultado;
- el hecho de haber superado un prejuicio técnico anterior;
- la sorprendente sencillez de la solución propuesta;
- el hecho de haber superado dificultades técnicas reales;
- la originalidad de la solución, que se aparta del camino conocido y abre una vía nueva; y
- el hecho de que la invención responda a una necesidad ya antigua, permanente y aún insatisfecha."

Teniendo en cuenta los anteriores indicios, se puede constatar que la presente invención cumple con los mismos, toda vez que resulta inesperado que los compuestos de la invención al presentar sustituciones en los carbonos alfa de la estructura dipeptídica y con una cadena lateral de tipo éter (-O-) ó tioéter (-S-), no cambien las propiedades ni la actividad biológica con relación a compuestos similares de la técnica anterior que no sugerían ni mostraban que se pudieran realizar esta clase de sustituciones.

Adicionalmente, los compuestos de la invención superan prejuicios en el patrón de sustitución, pues la referencia D2 señala que el grupo que une a R1 con el grupo farmacóforo es un grupo $-(CH_2)_m-R$, mientras que la solicitud en estudio, apartándose de estas enseñanzas, enseña un grupo $-alquilo-X-R1$ donde X es oxígeno. Esta característica, a todas luces no puede ser menoscabada por ese despacho, pues la solicitud muestra que al funcionalizar esta cadena logra efectos beneficiosos no solo para condiciones que responden a la inhibición de ACE y NEP, sino también para la reducción de los niveles elevados de colesterol en plasma en mamíferos y la inhibición de la enzima convertidora de endotelina (ACE)

Aún más, ninguno de los dos documentos sugiere la característica anterior. Especialmente, D1 no sugiere que la cadena lateral tenga un grupo X que pueda ser oxígeno y D2 sugiere una cadena hidrocarbonada, sin sustitución de alguno de sus carbonos por un átomo de oxígeno.

De hecho, los compuestos reclamados muestran un efecto combinado pues son especialmente útiles para la inhibición de la conversión de la angiotensina I en la angiotensina II, inhibición de la NEP (endopeptidasa neutra), inhibición de la enzima convertidora de endotelina (ECE) y sirven además para reducir los niveles altos de colesterol en plasma de mamíferos.

Los compuestos de la invención son de esta manera una forma relativamente sencilla de alcanzar actividades equiparables a las mostradas en la técnica anterior, mediante la introducción de una función éster o sulfidrilo en el sustituyente del carbono adyacente al grupo carboxílico terminal de la estructura dipeptídica reclamada y esto, en combinación con las sustituciones novedosas realizadas en los carbonos alfa de los dos aminoácidos unidos.

Claramente, los indicios señalados por el Manual Andino no han sido tenidos en cuenta por el señor examinador, pues en su exámenes, no logra demostrar de manera contundente cómo una persona medianamente versada en la materia, sin tener conocimiento de la presente solicitud, habría llegado de manera obvia a los compuestos reclamados.

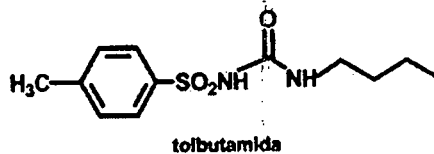
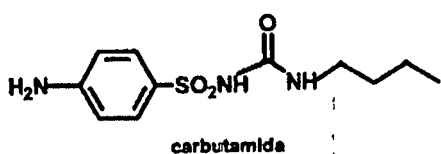
Aún más, si una persona medianamente versada en la materia hubiera tenido acceso a estos dos documentos, tampoco habría llegado de manera evidente a la materia de la presente invención, principalmente porque el documento US5506244 (D2) sugiere que la estructura del carbono alfa cercano al grupo carboxilo terminal es un anillo. De hecho, esta anterioridad recomienda que el grupo que contiene al sustituyente R1 es una cadena alifática y nunca sugiere o enseña que dicha cadena pueda contener un átomo

de oxígeno o un átomo de azufre, como sí lo hace la presente invención.

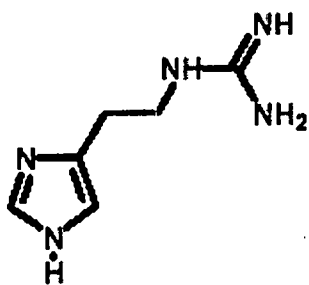
En este sentido, aunque se conserve la estructura central, resulta ser una apreciación personal del señor examinador afirmar que es sobre dicha estructura que se basa netamente la actividad, pues los versados en la materia saben que cambios sobre las sustituciones de dicha estructura podrían conllevar a modificaciones que no siempre pueden ser beneficiosas o equiparables con las ya conocidas para compuestos similares existentes.

En este sentido, nos permitimos mostrar un par de ejemplos donde se realizan sustituciones en los grupos laterales de un grupo farmacóforo que en lugar de aumentar o mantener las propiedades del ingrediente activo las disminuye.

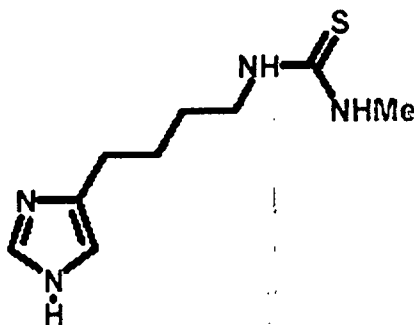
En efecto, el primer caso es la sustancia activa carbutamida que es una sustancia que presentaba características simultáneas antibacterianas y antidiabéticas. No obstante, como se muestra a continuación, el cambio del grupo amino por el grupo metilo, llevó a una molécula que únicamente presentaba actividad antidiabética pero ya no tenía la actividad antibacteriana:



El segundo caso, se refiere al campo de los antihistamínicos, donde se conocía la N-guanilhistamina como un antagonista débil de la secreción gástrica. Para mejorar esta condición, se propuso entonces alargar la cadena lateral y modificar el grupo funcional guanidino, con lo cual, se consiguió un efecto antagonista mejorado. No obstante, se obtuvo un efecto negativo como fue la reducción en la tasa de absorción del compuesto nuevo por vía oral.



N-guanilhistamina



burimamida

De los ejemplos anteriores se puede deducir que si bien la especificidad de las interacciones fármaco-receptor al parecer dependerían solo de la parte de la molécula que está involucrada (grupo farmacóforo), resulta inesperado e impredecible que con la modificación de cadenas laterales y/u otros grupos presentes sobre la estructura farmacófora, se pueda ejercer influencia sobre las interacciones del núcleo farmacóforo y el sitio de unión del receptor.

Aún más, en el campo farmacéutico se entiende que una vez identificada una estructura farmacófora, la estrategia a seguir es simplificar la molécula con el fin de evitar inconvenientes como los mostrados anteriormente. Esto se puede apreciar a partir del segundo ejemplo, donde al aumentar la cadena y tornar más compleja la funcionalización de la misma ocasionaron que el compuesto presentara características desfavorables en términos de la absorción.

Al realizar la analogía con el presente caso, resulta entonces sorprendente que al modificar la cadena lateral del sustituyente R1 con un grupo éster como el mostrado en los dos compuestos ahora reclamados, no se obtengan características adversas en la actividad de los compuestos. Por el contrario, los compuestos de la invención mantienen su actividad equiparable y además, muestran actividades que son particularmente beneficiosas para condiciones que responden a la inhibición de ACE y NEP.

Adicionalmente, también resultan muy convenientes para la reducción de los niveles elevados de colesterol en plasma en mamíferos e inhiben la enzima convertidora de endotelina (ACE). Es más, los compuestos ahora reivindicados van más allá de lo reportado para los compuestos conocidos en la técnica anterior, toda vez que presentan un espectro de acción mucho más amplio condición que tampoco había podido ser predicha por una persona medianamente versada en la técnica a partir de lo enseñado en D1 y D2, pues como se ilustró anteriormente a través de los ejemplos, resulta incierto pronosticar qué ventajas y desventajas podrían resultar de modificaciones sobre los sustituyentes y grupos sobre una estructura

farmacófora determinada.

En este sentido, el examinador ha debido juzgar la actividad inventiva de la invención planteándose las siguientes preguntas:

- 1) ¿Estaba un técnico de conocimientos medios en la materia en condiciones de plantearse el problema?
- 2) ¿de resolverlo en la forma en que se reivindica? y
- 3) ¿de prever el resultado?

En cuanto a la pregunta del numeral 1), me permito manifestar que un técnico de conocimientos medios posiblemente hubiera estado en la capacidad de plantearse el problema de proporcionar novedosos inhibidores de vasopectidasa, **pero no habría estado en capacidad de predecir el amplio espectro de acción de los compuestos de la invención.** Por lo tanto, la respuesta para esta pregunta es **negativa.**

En relación con la respuesta al numeral 2), una persona medianamente versada en la materia, no hubiera pensado en solucionarlo de la manera como se realiza en la presente invención, es decir, a través de compuestos con patrones de sustitución como los aquí mencionados, que respondieran a la inhibición de ACE y NEP, siendo además útiles para la reducción de los niveles elevados de colesterol en plasma y adecuados para inhibir la enzima convertidora de endotelina (ECE), toda vez que las enseñanzas de la técnica anterior únicamente mostraban que compuestos con doble actividad. Por consiguiente, la respuesta para esta pregunta es también **negativa.**

Respecto a la pregunta del numeral 3), la persona de conocimientos medios no hubiera podido prever el resultado de la presente invención, ya que como se expuso en el párrafo anterior, las enseñanzas de la técnica anterior mostraban compuesto con doble actividad pero no sugerían que al cambiar el patrón de sustitución sobre los carbonos alfa de la estructura dipeptídica se lograra obtener compuestos con espectros más amplios en su actividad biológica. En consecuencia, esta pregunta también tiene una respuesta **negativa.**

De lo anterior, se concluye que la presente invención sí tiene altura inventiva, ya que la respuesta es negativa para las tres preguntas en el presente caso y según la "Guía para los Países en Desarrollo sobre el Examen de las Solicitudes de Patentes" de la OMPI de 1982, basta con que una de las tres respuestas sea negativa para que exista la actividad inventiva. (véase párrafo 197 de la guía mencionada).

En conclusión, me permito manifestar que a la luz de los argumentos anteriormente expuestos y las modificaciones realizadas en el capítulo

reivindicatorio, los compuestos de la presente solicitud sí son inventivos sobre las enseñanzas de los documentos D1 y D2, toda vez que sin hacer un análisis de tipo hindsight, se demuestra que la materia objeto de la presente solicitud no es susceptible de derivación evidente a partir de lo sugerido en la técnica anterior citada por ese despacho.

En consecuencia, solicitamos 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. De igual forma, si el examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención ruego expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que mi 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).

Señor Superintendente,


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

169

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-105928-A-00002-0000

Fecha: 2009-02-23 14:42:29 Dep. 2020 NUECREACION
Tra 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act 444 RESPUESTAREQUE Folios: 12

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 8,503
FECHA : FEBRERO 3 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	108004750	02/02/2009	31,570,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	111,000.00
		TOTAL :	\$ 111,000.00

CIENTO ONCE MIL PESOS

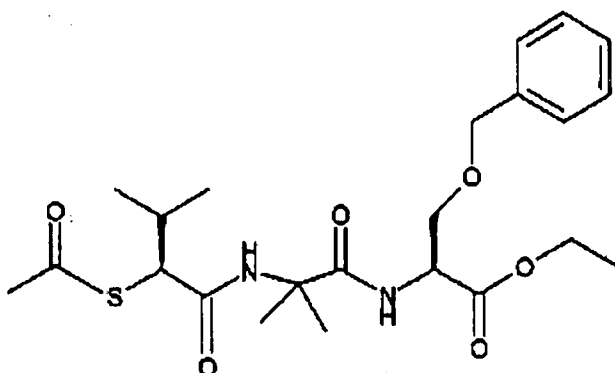
RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

P-1885

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de la fórmula

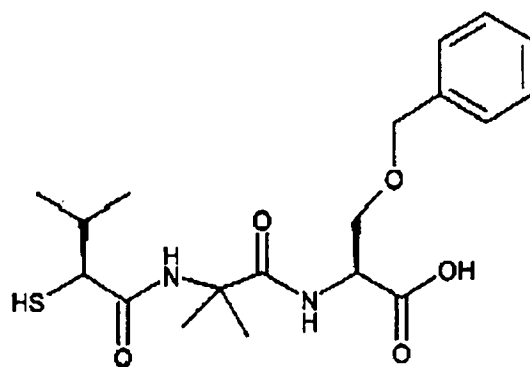


o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

2.- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, el cual es etiléster de N-[2-[(S)-2-tioacetyl-3-metilbutanoilamino]-2-metilpropionil]-O-bencil-L-serina.

3.- Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende una cantidad efectiva de un compuesto de la reivindicación 1 en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

4.- Un compuesto de la fórmula



o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

5.- Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende una cantidad efectiva del compuesto de la reivindicación 4 en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

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

202075
Bogotá, D.C.,

Abogado
JIMENA ESCOBAR URIBE.

ASUNTO	Radicación	03105928-Divisional 1
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	No
	Folios	006 4 4 6 8

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

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

No. Sol. Internacional PCT/EP02/05293
Fecha de Presentación Internal. 14 de Mayo de 2002

Como resultado del examen definitivo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

Documentos estudiados

Descripción: Folios: 5 a 83 (como se radicó inicialmente)

Reivindicaciones: Folios: 84 a 92 (como se radicó inicialmente)

Prioridad: Folios: 1 a 1 (15 de Mayo 2001, US 60/291.088).
(11 de Diciembre 2001, US60/339.575).

Respuesta del solicitante: Folios: 161 a 168

Modificaciones no aceptadas (artículo 34 D.486 y art. 22 Tratado PCT).

El capítulo reivindicatorio modificado de los folios 170 a 171 no es aceptado por este Despacho por las siguientes razones:

El solicitante presentó una solicitud divisional en donde se establecía que :

- En la solicitud original los compuestos objeto de la invención son aquellos en los que R6 y R7 son grupos alquilo.
- En la presente divisional, los compuestos objeto de la invención son aquellos en los que R6 y R7 forman un grupo cicloalquilideno .

Si se observa el capítulo reivindicatorio de los folios 170-171 anexo por el solicitante como respuesta al examen de fondo realizado por este Despacho, los compuestos reclamados aquí corresponden a aquellos en donde R6 y R7 son grupos alquilo.

Por lo tanto la materia que se presente reclamar en el capítulo reivindicatorio de los folios 170-171 ya fue objeto de estudio en la solicitud original.

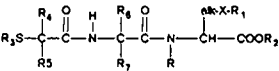
Por lo tanto como quiera que no se acepta el capítulo reivindicatorio de los folios 170-171, este Despacho continúa pronunciándose sobre el capítulo reivindicatorio inmediatamente anterior de los folios 84 a 92.

Objeto de la invención

- Título de la solicitud: Derivados de dipéptido que contienen un grupo 2-Tioacilo N-Terminal como inhibidores de vasopectidasa.

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en:
Compuestos derivados de dipéptido que contienen un grupo 2-Tioacilo N-Terminal.

Reivindicaciones 1-9 : Compuesto de la fórmula (I):
Reivindicación 10 : Una composición farmacéutica.



El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de compuestos inhibidores de vasopectidasa, que son útiles como inhibidores dobles tanto de la de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), de la endopeptidasa neutra (NEP) y adicionalmente de la endotelina (ECE).

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona compuestos de fórmula (I), procedimientos para su preparación y composiciones farmacéuticas.

La presente solicitud comprende el uso de compuestos en el tratamiento y/o prevención de desórdenes cardiovasculares, arteriosclerosis, dolor, depresión, enfermedades de tipo psicótico, desórdenes gastrointestinales, lesiones de tipo cerebral como embolias, obesidad y disfunción eréctil entre otras.

El objeto de la invención definido anteriormente se clasifica de acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (IPC) : A61P9/12, C07K5/06, A61K31/198, A61K38/04.

De la solicitud de Patente

Reivindicaciones (artículo 30 D 486).

- Las reivindicaciones 3-9, no son claras ya que se esta reclamando a R6 y R7 como alquilo idénticos de 1- 4 átomos de carbono(más específicamente como grupos metilo) y estas al ser dependientes de la reivindicación 1 (en donde se reclama que R6 y R7 en combinación forman un cicloalquilideno de 5- 6 átomos) no serían congruentes.

Además el objeto de la presente solicitud divisional está enfocada a aquellos compuestos en donde R6 y R7 forman un grupo cicloalquilideno. Por lo tanto los compuestos reclamados en 3-9 no son objeto de la presente solicitud divisional.

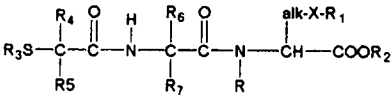
Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 15 de Mayo de 2001, se consultaron las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud :

N°	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	US5591891	N-[Mercaptoacyl (aminoacid or peptide)] compounds and S-Lipophilic aliphatic carbonyl derivates thereof as antihypertensives.	7 deEnero de 1997.
D2	US5506244	Cyclic aminoacid derivates	9 de Abril de 1996

Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

Nivel inventivo (artículo18 D486)



Reivindicaciones 1 – 9: compuestos de fórmula I:

El Estado de la Técnica más cercano es D1 (Folio 138 col. 1, Folio141 col 18 líneas

40-65) , porque divulga compuestos de fórmula I
$$\begin{array}{ccccccc} & & O & & O & & R_6 & R_7 \\ & & || & & || & & | & | \\ R-S-CH & -C- & NH- & CH- & C- & N- & CH- & COOR' \\ | & & & | & & & & \\ R^1-CH & -R^2 & & R_3 & & & & \end{array}$$
 utilizados como antihipertensivos, su proceso de preparación, su uso en medicamentos y en particular su uso como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) y de la enzima endopeptidasa neutra (NEP).

La solicitud se diferencia de D1 en que el carbono que sostiene a los radicales R6 y R7 combinados (equivalente al carbono que sostiene a R3 en la anterioridad) forman un cicloalquilideno de 5 o 6 miembros

Esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado ò una ventaja a los compuestos reclamados en esta solicitud ya que no son más activos que los compuestos del estado de la técnica con respecto a su acción inhibitoria sobre la (ACE) y sobre la (NEP) .

Esto se hace evidente en el ensayo de Análisis invitro para la inhibición ACE en donde el IC₅₀ de los compuestos de la actual solicitud es de 0,1-50 nM y para el ensayo de Análisis invitro de NEP el IC₅₀ es de 0,1-50nM (Ver folios 22 y 25 respectivamente) . Mientras que para los compuestos del estado de la técnica el Análisis invitro para la inhibición ACE el IC₅₀ es de 0,3-30 nM y para el ensayo de Análisis invitro de NEP el IC₅₀ es de 1,4-18nM (Folio 142, Tabla III, columnas 31 y

32). En cuanto a que los compuestos reclamados en la actual solicitud presentan una actividad inhibitoria sobre la ECE, en los folios 29-35 se describen los métodos para su determinación más no hay evidencia técnica que permita establecer el efecto inesperado o sorprendente sobre los compuestos ya conocidos en el estado del arte.

De manera que el Problema Técnico planteado en esta solicitud : la necesidad de compuestos inhibidores de vasopectidasa, que son útiles como inhibidores dobles: de la ACE , de la NEP y adicionalmente de la ECE, se había solucionado previamente mediante compuestos muy similares derivados de dipéptidos , en los cuales el carbono que sostiene a los radicales R6 y R7 no forman en conjunto un cicloalquilideno.

D2 (Folios 144-151) , enseña compuestos derivados de cicloaminoácidos cuya actividad farmacológica es caracterizada por ser inhibidores de la ACE y de la NEP. D2 muestra que el carbono junto con el sustituyente A (y que equivale al carbono que sostiene a los radicales R⁶ y R⁷ de la actual solicitud) forman un cicloalquilideno.

Esto sugiere al experto en la materia que el carbono que sostiene al radical R3 en D1 puede formar un grupo cicloalquilideno (A) como el divulgado en D2(práctica común en el campo técnico) lo cual conduce a los compuestos reclamados en la solicitud

De manera que la solución propuesta por esta solicitud en las reivindicaciones 1 – 9 es obvia y no tiene Nivel Inventivo.

La composición farmacéutica de la Reivindicación 10 no se considera inventiva porque el compuesto que la caracteriza no es inventivo.

Respuesta a los Argumentos del Solicitante

En atención a los argumentos del solicitante se hacen las siguientes aclaraciones:

1. Dice el solicitante que es inesperado que los compuestos de la invención que presentan sustituciones en los carbonos alfa de la estructura peptídica y una cadena lateral de tipo éter (-O-) o tioéter(-S-) , no cambien las propiedades ni la actividad biológica con relación a los compuestos de la técnica anterior que no sugerían ni mostraban que se pudieran realizar dicho tipo de sustituciones. De otra parte el solicitante señala que el documento D2 habla del grupo – (CH₂)_m-R1 y no del grupo alquilo-X-R1, en donde X es oxígeno. Esto permite lograr efectos beneficiosos no solo para la inhibición de la ACE y NEP, sino de la reducción del colesterol e inhibición de la ECE. Por lo tanto ninguno de los documentos (D1 y D2) sugieren que dicha cadena lateral puede ser oxígeno. De otra parte el solicitante señala que el documento US5506244 muestra la estructura donde el carbono alfa cercana al grupo carboxilo terminal es un anillo , de hecho esta recomienda que el grupo que contiene el sustituyente R1 es una cadena alifática y nunca sugiere que dicha cadena pueda contener un átomo de oxígeno o un átomo de azufre.

En cuanto este punto este Despacho argumenta lo siguiente :

- D1 enseña que el carbono adyacente al grupo carboxílico terminal de la estructura dipeptídica presenta una cadena lateral tipo éter o tioéter (Ver folio 140 columnas 13 y 14 tabla I línea 9).

La única diferencia de la solicitud con D1 es que el carbono alfa que sostiene a los

radicales R6 y R7 forman un cicloalquilideno mientras que en la anterioridad el carbono equivalente a la solicitud y que sostiene al radical R3 no forma dicho grupo. En la descripción no está establecido que por la formación de un grupo cicloalquilideno por los radicales R6 y R7 en conjunto con el carbono que los sostiene se obtenga un efecto diferente o sorprendente como el que se pretende reclamar en la actual solicitud (inhibición sobre la ECE y reducción del colesterol) sino tal y como se observa en el análisis de patentabilidad dichas modificaciones conservan los efectos farmacológicos ya conocidos.

Ahora en cuanto al análisis presentado por el solicitante para el documento D2 cabe la pena aclarar que este Despacho siempre ha resaltado que la diferencia de la actual solicitud con D2 es que el carbono alfa cercano al grupo carboxilo de la estructura dipeptídica no presenta una cadena lateral tipo éter o tioéter (Ver folio 155, cuadro 2).

Sin embargo dicho documento si nos enseña que el carbono alfa que se encuentra unido al grupo A en conjunto forman un cicloalquilideno.

Por lo tanto al divulgar D1 que el carbono alfa cercano al grupo carboxilo de la estructura dipeptídica presenta una cadena lateral tipo éter o tioéter y que D2 divulga que el carbono (equivalente al carbono que sostiene a los radicales R6 y R7 de la actual solicitud) junto con el grupo A forman un grupo cicloalquilideno, de manera obvia y evidente se derivan los compuestos reclamados en la actual solicitud

2. Por último el solicitante dice no estar de acuerdo con la evaluación realizada ya que aunque se conserve la estructura central, los versados en la materia saben que cambios sobre las sustituciones de dicha estructura podrían conllevar a modificaciones que no siempre pueden ser beneficiosas o equiparables con las ya conocidas para compuestos similares existentes. El solicitante anexa algunos ejemplos en donde se ven las desventajas que algunas veces se producen por variaciones sobre el grupo farmacofórico.

Primero que todo cabe la pena aclarar que los ejemplos allegados por el solicitante no pueden ser tenidos en cuenta ya que son compuestos cuyas entidades químicas son totalmente diferentes al objeto de la presente solicitud . Si bien es cierto que no siempre dichos cambios son ventajosos , lo que se observa claramente a luz de este análisis es que para los compuestos reclamados en la actual solicitud se realizo una mínima modificación sobre los sustituyentes del grupo farmacofórico (el cual es ampliamente conocido en el estado del arte) con el fin de que se mantuviera su efecto farmacológico y sin apartase de las enseñanzas de las anterioridades D1 y D2, todo con el fin de obtener compuestos análogos que garanticen el efecto ya conocido. Por lo tanto se considera que la solicitud en estudio no posee el proceso creativo, para obtener resultados inesperados, que no se deduzcan del estado de la técnica en forma evidente, para un técnico con conocimientos medios en la materia.

Conclusión:

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

Nº	Documento Nº	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US5591891	1-10	Nivel inventivo
D2	US5506244	1-10	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 sesenta 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
17 ABR. 2009

CONCEPTO TÉCNICO No. 765	EXAMINADOR TÉCNICO Código No.202075
------------------------------------	---