

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 39391

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° 00077048

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en el
artículo 4, numeral 5 del decreto 2153 de 1992, y

CONSIDERANDO

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 10 de octubre de 2000, bajo el número 00077048, se presentó la solicitud de patente de invención titulada "INHIBIDORES DE SGLT2 DE GLUCÓSIDOS DE C-ARILO Y MÉTODO".

SEGUNDO: Que efectuado el examen de forma en cuanto a los requisitos que debe llenar la solicitud y cumplidas las exigencias legales, se ordenó publicar el extracto sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de patentabilidad se encontró que la invención no es patentable. En consecuencia, con fundamento en lo dispuesto en los artículos 45 y 46 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se requirió al petitionario en *varias oportunidades* para que se pronunciara sobre las objeciones efectuadas a la solicitud.

CUARTO: Que mediante escritos radicados el 5 de julio y 4 de agosto de 2006, 17 de abril y 21 de septiembre de 2007, el solicitante atendió oportunamente los requerimientos formulados y presentó aclaraciones. Así mismo, allegó un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual, se ajusta a las prescripciones del artículo 34 de la Decisión 486.

QUINTO: Que según lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina se otorgarán patentes "...para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial".

SEXTO: Que las nuevas reivindicaciones 1 a 9 contenidas en los folios 774 a 780, no cumplen con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

1. Objeto de la invención

En las reivindicaciones 1 a 7 y 9, se reclaman compuestos de la fórmula estructural (I):

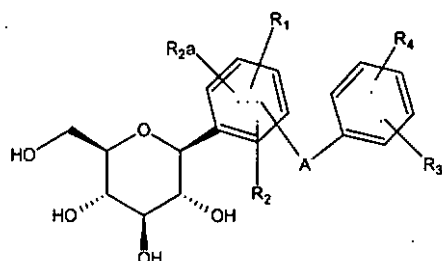
39391

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

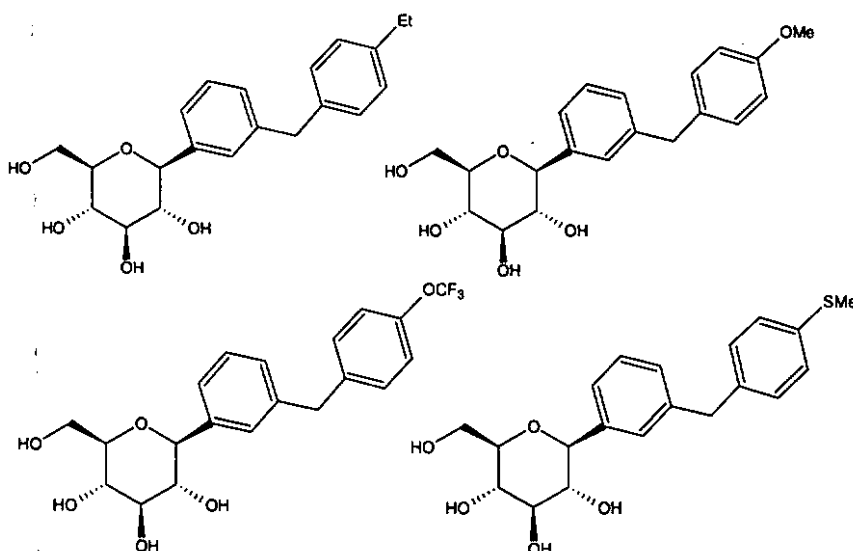
RESOLUCIÓN 39391

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° 00077048

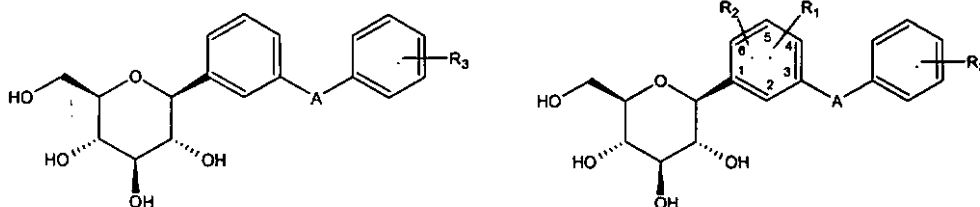


Dentro de los que se encuentran:



Entre otros...

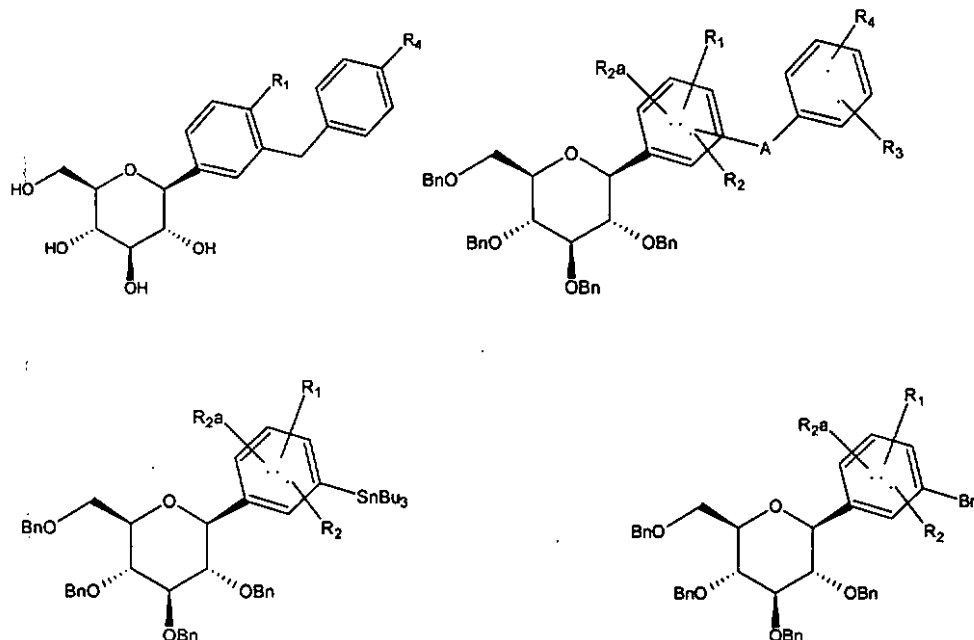
Además, se reivindican los compuestos que tienen las estructuras:



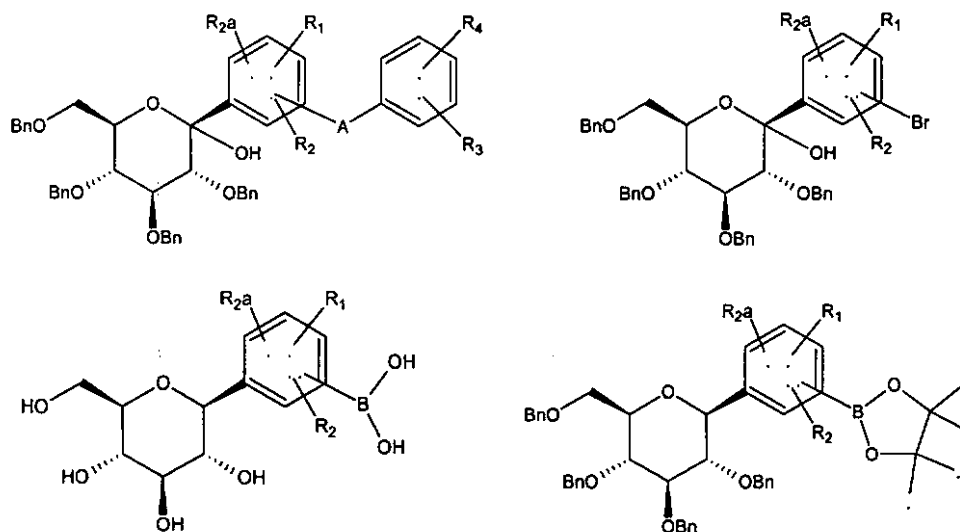
REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 39391
 Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° 00077048



O un compuesto de la fórmula:



En la reivindicación 8, se reclama una composición farmacéutica que contiene un compuesto como se define en la reivindicación 1 y un portador del mismo.

2. Sustento Descriptivo

La invención se refiere a glucósidos de C-arilo, los cuales son inhibidores de los transportadores de glucosa dependientes de sodio que se encuentran en el intestino y el riñón. El desarrollo de nuevos agentes antidiabéticos, seguros y oralmente activos era

**REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

RESOLUCION-³ 39391

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° 00077048

necesario para complementar la existencia de terapias que incluían solo las sulfonil-úreas, las tiazolidindionas, la metmorfinas e insulina, además se requería evitar los efectos colaterales potenciales asociados al uso de estos agentes convencionales.

Se ha señalado además que la hiperglicemia es una marca de contraste de la diabetes tipo II y el SGLT2 parece ser el transportador principal responsable de la recaptación de glucosa. El inhibidor específico de SGLT2 –florizina- inhibe este proceso de recaptación y el tratamiento de término largo con un inhibidor evidencia una respuesta superior a la insulina y retarda el inicio de nefropatía y neuropatía, no obstante, la florizina no es un atractiva como fármaco oral puesto que sufre hidrólisis intestinal de ahí la necesidad de desarrollar fármacos como los reivindicados.

3. Determinación del estado de la técnica

3.1 Fecha determinante para el análisis comparativo

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 12 de octubre de 1999, que corresponde a la fecha de la prioridad reclamada respecto de la solicitud US60/158,773. También se reclamó prioridad respecto de la solicitud US60/194,615 del 5 de abril de 2000. La prioridad fue tomada en cuenta para el estudio de patentabilidad, según obra en el folio 781 del expediente en estudio.

3.2 Documentos del estado de la técnica

Consultadas las bases de datos y los archivos con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos, anteriores a la fecha de la prioridad invocada y relacionados con la materia de la solicitud en estudio:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO9831697	"Aryl C-glycoside compounds and sulfated esters thereof"	23/07/1998
D2	Artículo 1	"Na(+)-glucose cotransporter inhibitors as antidiabetics I. Synthesis and pharmacological properties of 4'-dehydroxyphlorizin derivatives based on a new concept"	June 1996
D3	Artículo 2	"Na(+)-glucose cotransporter inhibitors as antidiabetics II. Synthesis and structure-activity relationships of 4'-dehydroxyphlorizin derivatives"	January 1998
D4	Artículo 3	"Na(+)-glucose cotransporter inhibitors as antidiabetic agents. III. Synthesis and structure-activity relationships of 4'-dehydroxyphlorizin derivatives modified at the OH groups of the glucose moiety"	October 1998

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION- 39391
Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° 00077048

Artículo 1. Tsujihara K. et al. "Na(+)-glucose cotransporter inhibitors as antidiabetics I. Synthesis and pharmacological properties of 4'-dehydroxyphlorizin derivatives based on a new concept". Lead Optimization Research Laboratory, Tanabe Seiyaku Co., Ltd., Saitama, Japan. Chem Pharm Bull (Tokyo). 1996 Jun; 44(6):1174-80.

Artículo 2. Hongu M. et al. "Na(+)-glucose cotransporter inhibitors as antidiabetics II. Synthesis and structure-activity relationships of 4'-dehydroxyphlorizin derivatives". Lead Optimization Research Laboratory, Tanabe Seiyaku Co., Ltd., Saitama, Japan. Chem Pharm Bull (Tokyo). 1998 Jan; 46(1):22-23.

Artículo 3. Hongu M. et al. "Na(+)-glucose cotransporter inhibitors as antidiabetics II. Synthesis and pharmacological properties of 4'-dehydroxyphlorizin derivatives modified at the OH groups of the glucose moiety". Lead Optimization Research Laboratory, Tanabe Seiyaku Co., Ltd., Saitama, Japan. Chem Pharm Bull (Tokyo). 1998 Oct; 46(10):1545-55.

4. Nivel inventivo

Según lo dispuesto en el artículo 18 de la misma Decisión 486, "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 estado de la técnica, al tenor de lo dispuesto en el artículo 16 de la misma Decisión, comprende "todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida".

El Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina recientemente ha dicho sobre este requisito, lo siguiente:

*"El artículo 4 de la Decisión 344 desarrolla el requisito de nivel inventivo al establecer que la invención goza de dicho nivel al no derivar de manera evidente del estado de la técnica, ni que hubiese resultado obvia para una persona entendida o versada en la materia. Este requisito ofrece al examinador la posibilidad de determinar si con los conocimientos técnicos que existían al momento de la invención, se hubiese podido llegar de manera evidente a la misma, o si el resultado hubiese sido obvio para un experto medio en la materia de que se trate, es decir, para una persona del oficio y normalmente versada en la materia técnica correspondiente."*¹

Visto lo anterior, se advierte que la invención en estudio no cumple el requisito de nivel inventivo, toda vez que para *un experto medio en la materia*, y de conformidad con el *estado de la técnica* que existía en ese momento, resulta obvia y se hubiese podido llegar de manera evidente a la misma.

¹ PROCESO 88-IP-2005, sentencia de interpretación prejudicial del 27 de julio del 2005.

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

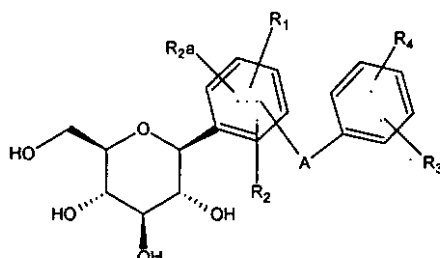
RESOLUCION 39391

Por la cual se niega una patente de invención

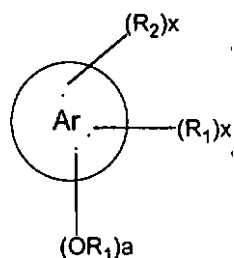
Rad. N° 00077048

Conforme a la evaluación de nivel inventivo realizada por el *experto medio en la materia*, en la oportunidad jurídica establecida para el efecto se le comunicó al solicitante que a través de la comparación de materia realizada entre el objeto reclamado y el estado de la técnica contenido en las anterioridades D1, D2, D3 y D4, fue posible evidenciar la derivación evidente del objeto contenido en las reivindicaciones 1 a 9, a partir de las enseñanzas contempladas en las publicaciones en comento.

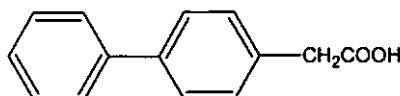
Como se había señalado, la materia reclamada hace referencia a compuestos derivados de C-glucósidos, que presentan la fórmula estructural (I) – ver reivindicaciones 1 a 9 de los folios 774 a 780 –:



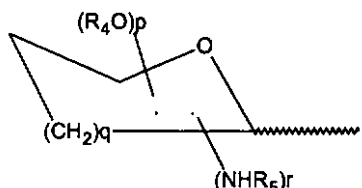
Por su parte, el arte previo publicado en el documento **D1** presenta compuestos de tipo aril-C-glicosídicos y ésteres de sulfato de fórmula:



Dentro de los núcleos de tipo arilo (Ar) que se unen en forma C-glicosídica se encuentran:



Y la parte 1'-glicosídica presenta la fórmula estructural (II):



Para la cual:

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

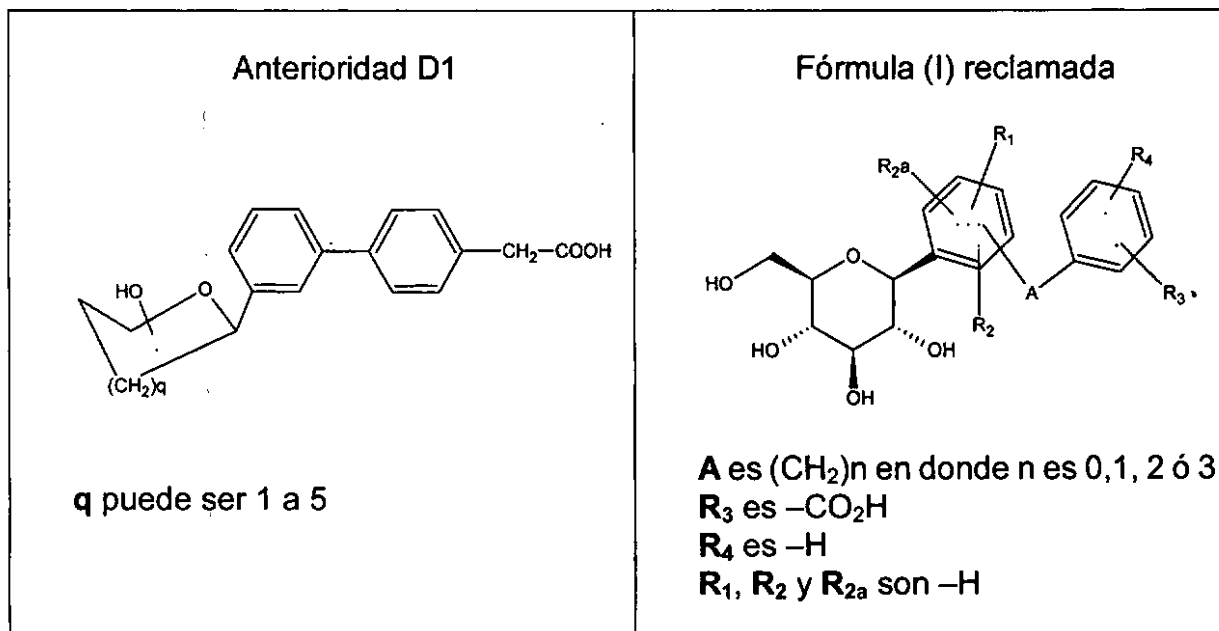
RESOLUCION 39391

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° 00077048

- R₄**: es un átomo de hidrógeno, un grupo carboxi-alquilo o un grupo acilo
R₅: es un átomo de hidrógeno o un grupo acilo
p: corresponde a un número de 1 a 5
q: corresponde a un número que se selecciona entre 1 ó 2, y
r: corresponde a un número entre 0 ó 1.

Ahora bien, si se efectúa la comparación entre las estructuras reclamadas por el interesado y aquellas reveladas en el documento **D1**, se encuentra que existe analogía estructural entre los compuestos químicos en el siguiente sentido:



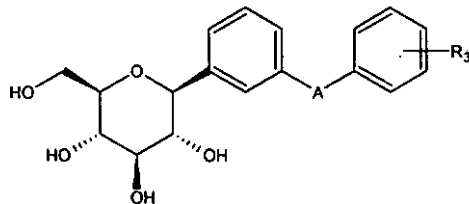
Así las cosas, como el arte más cercano ya identificaba el núcleo de diarilo sustituido por un glicósido, tal como se reclama en la reivindicación 1, y como las características técnicas de la invención que corresponden a las connotaciones que toman los sustituyentes más representativos también se encontraban reveladas en el arte más próximo, y adicionalmente el problema técnico planteado por el interesado ya encontraba en cierto modo solución con el diseño de la molécula florizina –revelada en las anterioridades **D2**, **D3** y **D4** en lo que respecta al tratamiento de la diabetes tipo II, resulta evidente que tal como se reclama la materia presenta una falta evidente de nivel inventivo.

De otro lado, a partir de la comparación estructural es claro que las modalidades especiales reclamadas por el solicitante en las reivindicaciones 4 y 5, como es el caso de los derivados de la fórmula:

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

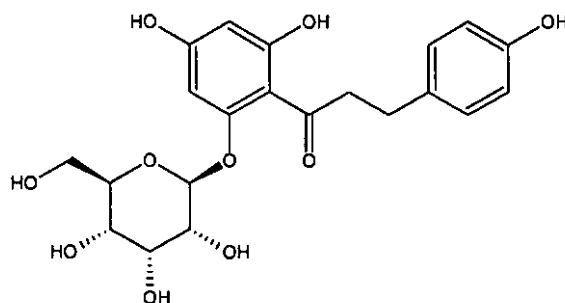
RESOLUCION 39391
Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° 00077048



Para los que **A** es un enlace y **R₃** es 3-Metilo o 4-MeO son estructuras derivadas de los núcleos revelados por la anterioridad **D1**, cuya única diferencia estriba en la incorporación de un grupo carboxilo en el anillo de fenilo lateral, diferencia que no determina resultados inesperados o sorprendentes en cuanto a la actividad farmacológica de los compuestos se refiere, es decir en cuanto a la inhibición del transportador específico SGLT2. En este sentido, resulta claro que a los ojos de un *experto medio en la materia técnica* los compuestos de la solicitud se derivan evidentemente de las enseñanzas reveladas en la anterioridad **D1** y resulta tan cierto y claro que no se puede dudar racionalmente de ello, porque las analogías estructurales se presentan de manera tan perceptible y manifiesta que muestra certeza y claridad de que a partir de los conocimientos revelados en la anterioridad en comento era posible llegar a la solución reivindicada por el solicitante.

Y si ello no es suficiente, a partir de las anterioridades **D2**, **D3** y **D4** es posible entender que los glicoconjugados y en particular aquellos que presentan estructura derivada del núcleo de Florizina, han sido objeto de constante estudio y desarrollo, no en vano desde 1996 se ha venido investigando entorno a su actividad farmacológica, en particular sobre su capacidad inhibidora de los transportadores de glucosa dependientes de sodio - SGLT – como el que a continuación se presenta:



Ya en los requerimientos de fondo, se había señalado cómo el documento **D2** revelaba resultados alentadores en torno a la actividad y al efecto inhibitorio del compuesto Florizina sobre el transportador SGLT y al aumento significativo de la glucosa urinaria cuando se ha administraba en ratas de forma intraperitoneal.

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION 39391

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° 00077048

Respecto de la publicación **D3**, se señaló en el examen previo cómo la relación estructura-actividad de derivados de 4'-deshidroxi-florizina- había sido comprobada a través de diferentes cambios estructurales que admitió el núcleo y farmacóforo de Florizina. Dentro de los cambios se encuentra la incorporación de grupos y sustituyentes en las posiciones 3 y 4 de los anillos y modificaciones entre los anillos A y B de la estructura (es decir entre los dos anillos de fenilo).

En la publicación se concluye que la estructura no admite modificación en el puente que une los dos fenilos, porque redundaría en una pérdida total de la actividad y cómo la incorporación de un grupo hidroxilo en la posición 6 del anillo B es necesario para conservar las propiedades farmacológicas y cómo pequeñas modificaciones sobre este grupo generan pérdida de la actividad.

Estas enseñanzas demuestran cómo la materia reclamada en las reivindicaciones 1 a 9 y que conservan analogía estructural con el núcleo de la florizina, constituyen materia derivada del arte previo revelado en **D2**, porque esta publicación desde 1996 señalaba pautas para efectuar modificaciones sobre el farmacóforo de los inhibidores SGLT2 y la única diferencia que reporta la materia reclamada es el hecho de haber eliminado el grupo oxo del puente que une los anillos A y B (fenilos).

Las enseñanzas que revela la publicación **D4** tienen que ver con los cambios estructurales que soporta la estructura molecular de Florizina, tal es el caso de la incorporación de grupos -OH sobre la molécula de glucosa.

Siendo éste el panorama que señalan las publicaciones y la analogía evidente que señalan las estructuras reclamadas bajo la fórmula (I), con respecto a la molécula de florizina y su farmacóforo contemplado en las anterioridades **D2**, **D3** y **D4**, resulta claro que un *experto medio en la materia*, podría emplear las enseñanzas reveladas en cualquiera de los documentos citados (**D2**, **D3** ó **D4**) de manera conjunta con las orientaciones reveladas por **D1**, con el ánimo de anticipar las modificaciones sobre la estructura química y de esta manera llegar a los compuestos reclamados en las reivindicaciones 1 a 9 de los folios 774 a 780 bajo las fórmulas Markush (presentadas en el aparte objeto de la invención), los cuales si bien constituyen una alternativa terapéutica para el tratamiento de la diabetes, no presentan diferencias significativas con respecto al arte previo, además son obvias y se derivan evidentemente del estado del arte.

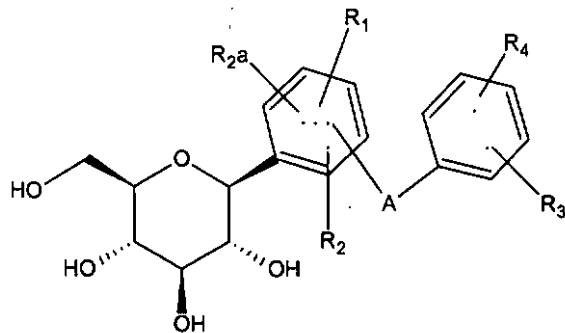
Como se ha mencionado, basta con analizar la relación estructura-actividad en torno al farmacóforo de la molécula Florizina para observar mediante comparación que las estructuras reclamadas bajo la fórmula (I) y sus modalidades particulares son análogos estructurales.

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

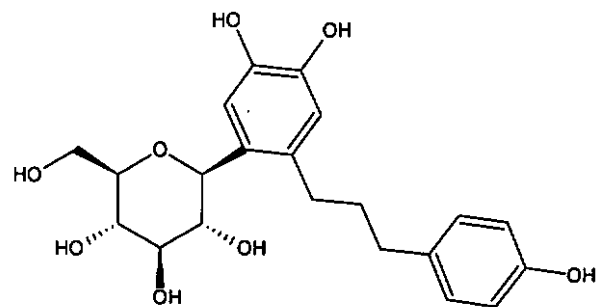
RESOLUCIÓN 39391

Por la cual se niega una patente de invención

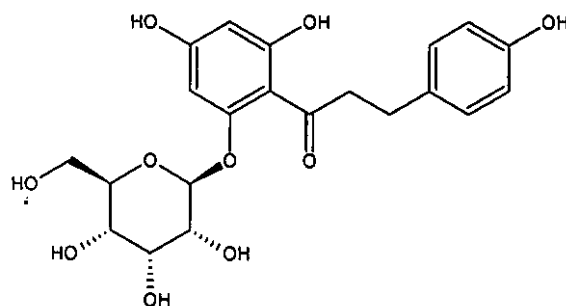
Rad. N° 00077048



FÓRMULA (I)



MODALIDAD DE LA INVENCION



FLORIZINA

En consecuencia, a partir de dichas enseñanzas es posible inferir que los compuestos con anillos conjugados de piranosa y fenilo enlazados por cadenas alquílicas conservan la actividad inhibidora del transportador de glucosa SGLT. Así las cosas, al hecho de diseñar compuestos que se enlazan de forma más simple que la molécula de referencia – Florizina – no se le puede considerar verdaderamente inventivo, más aún cuando las modificaciones o cambios no son tan relevantes bajo la estructura reivindicada en la reivindicación 1 y tampoco demuestran con estudios técnicos un efecto inesperado con respecto a la actividad farmacológica inhibidora SGLT que ya demostraban moléculas análogas como la Florizina.

Por esta razón, este Despacho objeta el nivel inventivo de los compuestos definidos bajo la estructura general de la reivindicación 1, por la falta de actividad creativa en torno a las modificaciones realizadas sobre el sistema de anillos básico de los inhibidores SGLT y la forma general como se definen los compuestos bajo el alcance de la reivindicación 1.

5. Respuesta a los argumentos del solicitante

Sobre los comentarios del solicitante a la notificación de fondo, conviene realizar las siguientes consideraciones:

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION 39391

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° 00077048

- El señor solicitante afirma en su memorial de respuesta del 21 de septiembre de 2007, que si bien la anterioridad D1 enseñaba acerca de C-aril-glucósidos, los compuestos de la invención no requerían tal sustituyente y para seguir las enseñanzas de lo divulgado por D1 se necesitaría incluir grupos carboxilo en todos los compuestos reivindicados, lo cual claramente no era el caso (ver folio 770 párrafos 2 y 3)

Como se señaló en la oportunidad legal, la afectación ejercida por los compuestos revelados en la anterioridad estriba en el hecho de que la materia reclamada no es producto de la actividad creativa, si bien se ha reconocido que la materia es nueva por las modificaciones estructurales realizadas sobre el farmacóforo, estas diferencias estructurales no determinan un salto cualitativo en la regla técnica; por el contrario, las modificaciones efectuadas son simples y la actividad farmacológica no presenta superioridad significativa con respecto al arte previo y además no existe sustento descriptivo en la solicitud para que el solicitante afirme que la diferencia estriba en que la estructura de Florizina es moderadora de la adhesión celular, mientras que las anticipaciones son inhibidoras SGLT2, porque la misma publicación **D2** en el folio 729 afirma que la deshidroxiflorizina presenta efecto inhibidor del transportador SGLT.

Ahora bien, tampoco las modificaciones estructurales son químicamente significativas y las publicaciones **D3** y **D4** ya marcaban el camino en torno a las modificaciones que aceptaba el farmacóforo de la molécula Florizina, estructura innovadora que desde 1996 demostró su superioridad terapéutica en el tratamiento de la diabetes tipo II.

- El solicitante afirma en cuanto a **D2**, **D3** y **D4**, que dichas anterioridades divulgan inhibidores de SGLT útiles, sin embargo la invención se dirige a compuestos que inhiben selectivamente SGLT2, lo cual resulta en compuestos que son útiles candidatos a drogas con propiedades farmacéuticas muy superiores en comparación con la florizina. Y como se resume en una revisión reciente "*Phlorazin: A Review*" por J. Ehrenkranz, N. Lewis, C. Khan y J. Roth, *Diabetes Metab Res rev* (2005) 2131-38, las propiedades de la Florizina la hacen inapropiada como droga para el tratamiento de la diabetes (ver folio 770, párrafos 4 y 5).

Para afirmar la superioridad química y farmacológica de una estructura, era necesario que el solicitante desde el momento en que radicó el documento técnico-jurídico, hubiere incorporado en el capítulo descriptivo de la solicitud las pruebas biológicas que evidenciaran los resultados sorprendentes e inesperados alcanzados con las modificaciones estructurales que él mismo señala. No obstante, las pruebas técnicas sobre la respuesta biológica no acompañan la solicitud y en detrimento de

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 39391

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° 00077048

las pretensiones del solicitante, el arte previo ya anticipaba las estructuras que resultan de las modificaciones por el efectuadas; en este sentido, como a los ojos de un *experto medio en la materia*, las diferencias químicas y funcionales no son significativas, se configura la falta de actividad inventiva en torno al diseño y desarrollo de las estructuras reclamadas.

De esta manera, no basta con afirmar la superioridad de los compuestos si no existe evidencia de ello, por esta razón las enseñanzas de los documentos en comento no dejan de afectar la altura inventiva de la solicitud dada la obviedad de las modificaciones que para un *experto medio en la materia*, no implican un salto cualitativo en la regla técnica en torno al farmacóforo de compuestos como la Florizina.

Así las cosas, se observa que la invención de la solicitud se encuentra dentro de la línea normal de desarrollo de la tecnología que un *experto medio en el oficio* podría seguir a partir de las enseñanzas del estado del arte y, por ello, no representa un salto tecnológico sobre lo conocido. De esa manera, no merece el privilegio solicitado.

RESUELVE

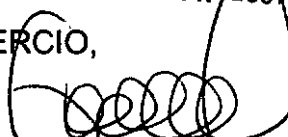
ARTICULO PRIMERO: Negar el privilegio de patente de invención a la creación denominada: "INHIBIDORES DE SGLT2 DE GLUCÓSIDOS DE C-ARILO Y MÉTODO".

ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente al doctor Juan Pablo Cadena Sarmiento, en su calidad de apoderado de la sociedad Bristol-Myers Squibb Company, o a quien haga sus veces, el contenido de la presente resolución, entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición ante el Superintendente de Industria y Comercio al momento de notificarse o dentro de los 5 días hábiles siguientes.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los 28 NOV. 2007

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



GUSTAVO VALBUENA QUIÑONES

Doctor
JUAN PABLO CADENA SARMIENTO
Carrera 7 N° 71 – 21 Torre B Piso 4°
Bogotá D.C.