

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 42169
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. 01-11529

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 38
del artículo 3º del Decreto 1687 de 2010, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 14 de febrero de 2001, con el No. 01 11529, por el doctor Ramiro Castro Duque, en su calidad de apoderado de Astrazeneca UK Limited y Shionogi & CO.Ltd., presentó solicitud de patente para la invención titulada "DERIVADOS DE PIRIMIDINA".

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.

TERCERO: Que mediante escrito radicado en esta entidad el 29 de agosto de 2003, con el No. 01011529 00000004, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, el doctor José Luis Reyes Villamizar en su calidad de apoderado de LAFRANCOL S.A., presentó oposición fundamentada, la cual cumplió con los requisitos formales previstos por la normatividad andina, según obra a folio 160 del expediente.

CUARTO: Que mediante Oficio No. 11386 del 26 de diciembre de 2003 se corrió traslado del documento de oposición al solicitante para su conocimiento, por el término de 60 días. Mediante escrito radicado No. 01.011529 00000009 Del 11 de junio de 2004 dio respuesta a la oposición referenciada en el considerando precedente.

QUINTO: Que el solicitante mediante escrito radicado el 28 de enero de 2007 informó sobre el cambio de apoderado de las sociedades solicitantes al doctor Juan Pablo Cadena Sarmiento, quien se tendrá como apoderado de la sociedad solicitante ya que cumple con los requisitos legales.

SEXTO: 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 a la solicitante en tres oportunidades para que se pronunciara sobre las objeciones efectuadas a la solicitud.

SEPTIMO: Que el solicitante, mediante escritos radicados el 25 de enero de 2007, el 1 de marzo de 2007 y el 29 de diciembre de 2009, atendió oportunamente los requerimientos formulados y presentó aclaraciones. Así mismo, allegó un nuevo capítulo reivindicatorio el cual cumple con los requisitos exigidos por el artículo 34 de la Decisión 486.

42169

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 42169
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. 01-11529

OCTAVO: Que el solicitante mediante escrito radicado el 12 de noviembre de 2009 presentó sustitución de poder a Martín Torres Cardozo, el cual se encontró que cumple con los requisitos legales.

NOVENO: 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.*"

DECIMO: Que las nuevas reivindicaciones 1 a 5, contenidas en el folio 238, no cumplen con los requisitos de claridad y nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

10.1. Objeto de la invención

La presente solicitud de patente de invención reclama, en su reivindicación 1, un proceso para la fabricación de una sal cristalina de (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R, 5S)-3,5dihidroxihept-6-enoico caracterizado porque comprende:

- a) Proveer una solución de ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R, 5S)-3,5dihidroxihept-6-enoico.
- b) Adicionar una amina o base apropiada.
- c) Realizar la adición del paso anterior con la condición de que ésta se haga en un medio de acetonitrilo o acetato de etilo.
- d) Obtener una sal de amonio, metilamonio, etilamonio, dietanolamonio, tris(hidroximetil)metilamonio, bencilamonio, 4-metoxibencilamonio, litio o magnesio.

Ahora bien, las reivindicaciones 2, 3 y 5 reclaman el proceso de la cláusula 1 caracterizado porque comprende además las siguientes etapas:

- a) Convertir dicha sal cristalina de ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R, 5S)-3,5dihidroxihept-6-enoico en una sal de sodio, al hacer reaccionar la sal cristalina con hidróxido de sodio; y,
- b) Hacer reaccionar dicha sal de sodio con una sal de calcio soluble en agua bajo condiciones acuosas para formar una sal amorfa del ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R, 5S)-3,5dihidroxihept-6-enoico.

El proceso se caracteriza, además, porque dicha sal de calcio soluble en agua es



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 42169

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. 01-11529

cloruro de calcio.

Y, la reivindicación 4 reivindica el proceso caracterizado porque la sal cristalina es una sal de metil amonio de ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R, 5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico.

En la descripción, la solicitud hace referencia a derivados de pirimidina y particularmente a sales cristalinas de (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-ácido enoico que son útiles como inhibidores de la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa (HMG CoA reductasa) y como intermediarios en la fabricación de la sal de calcio no cristalina del mismo compuesto.

10.2. Análisis de las oposiciones presentadas

De acuerdo con lo establecido en el artículo 42 de la Decisión 486, *"dentro del plazo de sesenta días siguientes a la fecha de la publicación, quien tenga legítimo interés, podrá presentar por una sola vez, oposición fundamentada que pueda desvirtuar la patentabilidad de la invención."*

Argumentando legítimo interés, la sociedad Lafrancol S.A. presentó oposición a la solicitud de patente en estudio, para demostrar su ausencia de nivel inventivo. La oposición se fundamentó en el reporte de búsqueda internacional realizado por la Oficina Europea de patentes para la solicitud internacional WO01/60804, publicación equivalente a la solicitud colombiana objeto del presente estudio técnico y que reivindica prioridad GB0003305.0 del 15 de febrero de 2000.

Al respecto esta Superintendencia aclara que sólo estudiará el documento EP0521471 con fecha de publicación anterior a la correspondiente de prioridad, teniendo en cuenta que las demás publicaciones WO0042024, FR2795324 y WO0104100 presentan fecha de publicación posterior al 15 de febrero de 2000 por lo que no afectarían los requisitos de patentabilidad de la presente invención, en razón a que no son anterioridades; esto, de acuerdo con el contenido y alcance de los artículos 9 y 16 de la Decisión 486.

En este sentido, se concluye que la oposición presentada por la sociedad Lafrancol S.A., se encuentra fundada respecto al documento EP0521471 y, por lo tanto, se tuvo en cuenta para el examen de patentabilidad de la presente invención.

10.3. No se cumple con el artículo 30

El artículo 30 de la Decisión 486 consagra que: *"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción"*

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 42169
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. 01-11529

Cabe señalar, que la claridad de un capítulo reivindicatorio es indispensable para definir el objeto susceptible de protección, necesario para la búsqueda de posibles antecedentes que puedan afectar la solicitud.

Refiriéndose sobre el particular, el Tribunal Andino de Justicia sostiene que:

"(...) las reivindicaciones constituyen parte esencial de la respectiva solicitud, debido a que delimitan el campo de la patente y especifican la regla técnica que se desea patentar, razones por las cuales éstas deben ser suficientemente claras y concisas. Su fundamento radica pues en la descripción respectiva, de forma tal que el alcance de la reivindicación corresponda y se justifique con el contenido de aquella".¹

De acuerdo con lo anterior, existe falta de claridad y precisión en el capítulo reivindicatorio presentado por el solicitante, por las razones que a continuación se exponen:

Mediante Oficio No. 9540 notificado al solicitante el 20 de agosto de 2009, se indicó que la definición del proceso de fabricación de una sal cristalina de rosuvastatina en términos del producto a obtener sólo se acepta en aquellos casos en los que el producto no se puede definir por su estructura química y molecular, así como por las propiedades intrínsecas derivadas del hábito cristalino y la estructura de la celda unitaria, como es el caso particular de los polimorfos, por lo que ésta Superintendencia nuevamente señala que el contenido de la cláusula 4 en la que se define el proceso y se caracteriza por el producto que se pretende obtener: sal de metil amonio de rosuvastatina, no resulta técnicamente admisible.

Al respecto, se ha indicado que esta clase de reivindicaciones son aceptadas si los productos cumplen con los requisitos de patentabilidad, es decir, para el caso del polimorfo de rosuvastatina, si presenta altura inventiva. Sin embargo, se señaló que la estructura polimórfica constituía una derivación evidente de las enseñanzas reveladas por el estado de la técnica, por lo que existen dos motivos razonables que permiten objetar la cláusula de procedimiento 4.

Por otra parte, la definición del proceso incorporado en la cláusula 1 presenta falta de claridad, en el sentido que no especifica las condiciones del proceso para proveer la solución de rosuvastatina, toda vez que el verbo proveer no permite conocer la forma como se prepara dicha solución y las condiciones fisicoquímicas que se deben tener en cuenta para tal efecto. Además, lo señalado en el literal c) no se puede considerar una etapa de proceso sino una condición de reacción que se encuentra asociada a las características del solvente requerido para solubilizar el principio activo.

¹ Proceso 197 IP 2007

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 42169
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. 01-11529

Finalmente, en la reivindicación 1 literal b) no se precisa cómo se obtiene cada una de las sales indicadas: de amonio, metilamonio, bencilamonio, litio o magnesio, toda vez que es claro que la obtención de cada sal se encuentra mediada por un reactivo diferente y condiciones específicas de reacción y el simple hecho de mencionar que es producto de la adición de una amina o base apropiada no permite comprender de manera inequívoca las condiciones asociadas a esta etapa del proceso, ya que el término "apropiado" resulta impreciso.

En consideración a estos hechos esta Superintendencia concluye que la materia tal y como ha sido modificada continúa presentando falta de precisión y claridad, por lo que no cumple con las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486. No obstante, se advierte que la materia reclamada permite la comparación con el arte previo, como en efecto se realizó.

10.4 Determinación del estado de la técnica

10.4.1. Fecha determinante para el análisis comparativo

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 15 de febrero de 2000, que corresponde a la fecha de la prioridad invocada respecto de la solicitud UK 0003305.0. La fecha de la prioridad fue tomada en cuenta para el estudio de patentabilidad, según obra a folio 248 del expediente en estudio.

10.4.2. Documentos del estado de la técnica

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

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	EP0521471 ≈ US5260440 (Fls.121 a 129)	"Pyrimidine derivatives as HMG-CoA reductase inhibitors"	07/01/1993
D2	XP000882043 ² (Fls.186 a 193)	"Synthesis and biological activity of methanesulfonamide pyrimidine and N-methanesulfonyl pyrrole-substituted	1997

² **XP000882043:** Masamichi Watanabe, et al. "Synthesis and biological activity of methanesulfonamide pyrimidine and N-methanesulfonyl pyrrole-substituted 3,5-dihydroxy-6-heptanoates, a novel series of HMGCofA reductase inhibitors". Bioorganic & Medicinal Chemistry, Vol. 5, No. 2, pp. 437 – 444, 1997.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 42169
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. 01-11529

	3,5-dihydroxy-6-heptanoates, a novel series of HMGCoA reductase inhibitors	
--	--	--

10.5. 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."*

Con respecto a lo anterior, el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina ha manifestado lo siguiente:

"Con el requisito del nivel inventivo, lo que se pretende es dotar al examinador técnico de un elemento que le permita afirmar o no si a la invención objeto de estudio no se habría podido llegar a partir de los conocimientos técnicos que existían en ese momento dentro del estado de la técnica... En este punto conviene advertir que uno es el examen que realiza el técnico medio respecto de la novedad y otro el que se efectúa con respecto al nivel inventivo; si bien en uno y otro se utiliza como parámetro de referencia el 'estado de la técnica', en el primero, se coteja la invención con las 'anterioridades' existentes dentro de aquella, cada uno (sic) por separado, mientras que en el segundo (nivel inventivo) se exige que el técnico medio que realiza el examen debe partir del conocimiento general que él tiene sobre el estado de la técnica y realizar el cotejo comparativo con su apreciación de conjunto, determinando si con tales conocimientos técnicos existentes ha podido o no producirse tal invención".

Resulta pertinente, a los efectos del artículo 4 de la Decisión 344, definir qué se entiende por "obvio" y por "evidente" a fin de determinar qué se debe entender por nivel inventivo.

Lo obvio es aquello que salta a la vista de manera clara y directa; lo "que se encuentra o pone delante de los ojos, muy claro o que no tiene dificultad". Lo evidente consiste en la "certeza clara y manifiesta de la que no se puede dudar; cierto, claro, patente y sin la menor duda".

En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 42169
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. 01-11529

necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no es consecuencia clara y directa de dicho estado.

Este Tribunal, al respecto, manifiesta que "Tal y como lo establece Gómez Segade (...) el inventor debe reunir los méritos que le permitan atribuirse una patente, sólo si la invención fruto de su investigación y desarrollo creativo constituye 'un salto cualitativo en la elaboración de la regla técnica', actividad intelectual mínima que le permitirá que su invención no sea evidente (no obvia) del estado de la técnica. Es decir, que con el requisito del nivel inventivo, lo que se pretende es dotar al examinador técnico de un elemento que le permita afirmar o no si a la invención objeto de estudio no se habría podido llegar a partir de los conocimientos técnicos que existían en ese momento dentro del estado de la técnica (...)"³

De acuerdo a lo anterior, el nivel inventivo del objeto reclamado se evaluó mediante análisis de los elementos característicos de cada una de las etapas del proceso a la luz de las enseñanzas del estado del arte.

En efecto, la anterioridad US5260440 (llamada D1 de aquí en adelante) hace referencia a sales de sodio de rosuvastatina mediante la adición de hidróxido de sodio en etanol a un jarabe que contiene metil-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-(N-metil-N-metilsulfonilamino)pirimidin-5-il]-(3R,5S)-dihidroxi-(E)-heptanoato, con el fin de obtener un polvo cristalino que corresponde a la sal de sodio del ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R,5S)-3,5-dihidroxi-hept-6-enoico (I a-1) (ver folios 123 y 124 ó 221 y 222).

Y por otra parte señala que el jarabe que contiene el compuesto metil-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-(N-metil-N-metilsulfonilamino)pirimidin-5-il]-(3R,5S)-dihidroxi-(E)-heptanoato se obtiene mediante desprotección del compuesto de fórmula 6, el cual se hace reaccionar con acetonitrilo y fluoruro de hidrógeno y luego se neutraliza con bicarbonato.

En D1 se establece además que para obtener las sales de calcio se disuelve la sal de sodio (I a-1) en 15ml de agua y se mantiene a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno, posteriormente se adiciona 3ml de la sal calcio (cloruro de calcio). La mezcla de reacción se mantiene a la misma temperatura por 2 horas y se recolecta el precipitado para ser lavado con agua y secado con el fin de obtener la sal de calcio en la forma de un polvo.

3 Proceso 13-IP-2004, sentencia de 31 de marzo del 2004, Caso: solicitud de patente "TRIHIDRATO DE (2R,3S)-3-TERT- BUTOXICARBONILAMINO-2-HIDROXI-3-FENILPROPIONATO DE 4-ACETOXI-2-BEZOILOXI-5B, 20-EPOXI-1, 7B, 10B-TRIHIDROXI-9-OXO-TAX-11-EN-13-ILO". TRIBUNAL DE JUSTICIA DE LA COMUNIDAD ANDINA.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 42169

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. 01-11529

Ahora bien, la anterioridad XP000882043 (llamada D2 de aquí en adelante), presenta en el folio 188 el esquema 1 de reacción en el que se presenta una de las etapas para la obtención de las sales cálcicas de rosuvastatina en la forma de un polvo blanco, mediante la adición de cloruro de calcio a las sales sódicas de rosuvastatina. Y en la etapa inmediatamente anterior se utiliza hidróxido de sodio, para transformar el compuesto 14 (hidroxiheptanoato) en la sal sódica de rosuvastatina.

A continuación, se presenta un cuadro comparativo entre la materia reivindicada por la solicitud bajo estudio y la materia de las anterioridades D1 y D2.

Materia Reivindicada	D1 (EP0521471~US5260440)	D2 (XP000882043)
Cláusula 1. Proceso para la preparación de la sal cristalina de rosuvastatina que comprende las etapas de:	Preparación de sales de sodio y calcio de rosuvastatina que comprende las etapas de:	
1) Hacer una solución de rosuvastatina en acetonitrilo o acetato de etilo.	1) Hacer una solución de 16g de rosuvastatina siliada (folio 221) en 100ml de acetonitrilo y mezclarla con una solución de fluoruro de hidrógeno en 400ml de acetonitrilo.	-
2) Adicionar a la solución una amina o base.	2) Adicionar bicarbonato de sodio.	-
3) Obtener una sal de amonio, metilamonio, etil-amonio, dietanol-amonio, tris(hidroximetil)-metilamonio, bencilamonio, 4-metoxibencilamonio, litio o magnesio.	3) Hacer extracción con éter, lavar la capa orgánica con cloruro de sodio, secar y evaporar a presión reducida para obtener metil-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-(N-metil-N-metilsulfonilamino)pirimidin-5-il]- (3R,5S)-dihidroxi-(E)-heptanoato.	
Cláusula 2. Proceso según la cláusula 1 que además comprende las etapas de:		
4) Convertir la sal cristalina de amonio, metilamonio, etil-amonio, etc. de rosuvastatina en una sal de sodio al hacerla reaccionar con NaOH.	4) Disolver 11,4g de metil-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-(N-metil-N-metilsulfonilamino)pirimidin-5-il]- (3R,5S)-dihidroxi-(E)-heptanoato en 160ml de etanol y 223ml de hidróxido de sodio 0,1N bajo enfriamiento para obtener la sal de sodio de rosuvastatina (la-1).	
5) Hacer reaccionar la sal de sodio de rosuvastatina con cloruro de calcio para obtener una sal amorfa de calcio de rosuvastatina.	5) La sal de calcio se prepara a partir de la sal de sodio de rosuvastatina mediante disolución en 15ml de agua y agitación a temperatura ambiente y bajo atmósfera de nitrógeno, con posterior adición de 1mol/L de cloruro de calcio. El precipitado resultante se	Procedimiento para la obtención de la sal cálcica de rosuvastatina mediante tratamiento de la sal sódica de rosuvastatina con solución acuosa de CaCl ₂ .

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 42169
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. 01-11529

	recupera mediante lavado y secado.	
--	------------------------------------	--

10.5.1. Evaluación de diferencias técnicas

De esta manera, al evaluar los elementos característicos del proceso reivindicado se concluye lo siguiente:

La diferencia técnica con respecto a las enseñanzas de D1 estriba en que se utiliza rosuvastatina sililada (es decir, rosuvastatina protegida) como compuesto de partida para obtener el compuesto: metil-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-(N-metil-N-metilsulfonilamino)pirimidin-5-il]-(3R,5S)-dihidroxi-(E)-heptanoato, mientras que en el caso de la solicitud no se utiliza rosuvastatina protegida para fabricar la sal de amonio, litio o magnesio.

La diferencia con respecto a las enseñanzas del documento D2 estriba precisamente en que no se indican las características del estado sólido de las moléculas, es decir, si se agrupan bajo una configuración ordenada o si lo hacen de manera amorfa y en que sólo menciona la última etapa del proceso reivindicado.

10.5.2 Frente al problema técnico objetivo y el efecto inesperado

Debido a los problemas persistentes relacionados con el uso de polvos amorfos se recurre a la identificación de sales alternativas del ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R, 5S)-3,5dihidroxihept-6-enoico (rosuvastatina) de carácter cristalino, como quiera que presentan ventajas asociadas tanto a la pureza de las sales como al perfil de solubilidad, higroscopicidad y estabilidad térmica.

Como se indicó, la obtención de sales de rosuvastatina a partir de una solución en acetonitrilo del compuesto es evidente para una persona normalmente versada en la materia, toda vez que es posible derivar las condiciones del proceso para la obtención de sales de rosuvastatina a partir de las enseñanzas de D1, en el que se contempla un proceso similar para la obtención de sales a partir del compuesto sililado: metil 7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[N-metil-N-metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R)-3-(tert-butildimetilsililo)-5-oxo-(E)-6-heptanoato.

Y, si a este hecho se suma que el contenido de la cláusula 1 no permite determinar de manera inequívoca las condiciones en la cuales se provee la solución del activo en acetonitrilo y se produce la reacción con la amina o la base para obtener bien una sal de amonio o metilamonio, entre otras, o bien una sal de litio o magnesio, es claro para un conocedor de la materia que el proceso constituye la aplicación de medios técnicos conocidos al caso de rosuvastatina, para obtener sales cristalinas o sales amorfas de calcio, según se siga el proceso de la cláusula 1 con el establecido por la cláusula 2.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 42169

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. 01-11529

Así las cosas, como consecuencia del estudio de la anterioridad D1 es posible deducir que desde 1993 se conocía la existencia de la molécula rosuvastatina y de sus sales, cimentando de esta manera tanto sus propiedades biológicas como su utilización y ventajas farmacotécnicas y terapéuticas con respecto a otros inhibidores de la enzima HMG-CoA reductasa, razón por la cual esta Superintendencia considera que tanto el proceso reivindicado en las cláusulas 1 y 2 como el producto reclamado: sal cristalina de metil amonio de rosuvastatina no constituyen el resultado del despliegue de la actividad inventiva del cristalógrafo, sino del efecto de propiedades intrínsecas de la materia, propiedades que además se derivan a partir del estado del arte.

Por otra parte, es preciso reiterar que la manera como se define el producto en la cláusula 4 no es admisible, en la medida que un ordenamiento cristalino se puede definir a partir de los elementos característicos de la molécula que le da origen y mediante el conjunto de técnicas de espectroscopia molecular que miden las propiedades fisicoquímicas de estado, tal es el caso de: RMN, IR, DRX en monocristal y polvo, a fin de conocer de manera inequívoca la estructura de la unidad de celda y su hábito cristalino.

Finalmente, se debe señalar que no existe evidencia técnica que sustente las ventajas atribuidas y el efecto técnico conseguido con la fabricación de sales cristalinas de amonio de la rosuvastatina, ya que el capítulo descriptivo sólo menciona las propiedades deseadas sin hacer mención a un problema técnico específico derivado del uso de sales amorfas de rosuvastatina de tipo sódico o cálcico. Además los ejemplos relacionados sólo indican la forma en que se obtienen las sales, sin que existan ensayos o referencias que manifiesten tales ventajas y sólo mediante el memorial de respuesta de fecha 29 de diciembre de 2009 se manifiesta que la estabilidad de los sólidos cristalinos: Sal cristalina de metilamonio de rosuvastatina (B); sal cristalina de etilamonio de rosuvastatina; sal cristalina de tris(hidroximetil)metilamonio de rosuvastatina; sal cristalina de amonio de rosuvastatina, se ve incrementada en la medida que no absorben agua del medio cuando se someten bajo condiciones de 40% de Humedad Relativa, en contraposición a la sal de calcio amorfa que incrementa aceleradamente su peso hasta un 0,225%, según la gráfica de %Peso vs Tiempo a 40% de HR.

Sin embargo, para esta Superintendencia no es clara la razón por la cual se reivindica un proceso para la obtención de una sal cálcica amorfa de rosuvastatina, tal y como se establece en la cláusula 2, si con anticipación el solicitante conoce que el estado amorfo resulta inestable por su capacidad de absorber agua del medio y además vincula estas etapas a la secuencia lógica que permite obtener sales cristalinas de amonio, litio o magnesio, entre otras. Y, además, se logra demostrar que el trabajo de investigación que reivindica el solicitante en la cláusula 2 ha sido anticipado por el estado del arte, por lo que la obtención de sales de calcio de rosuvastatina a partir de

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 42169
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. 01-11529

sales de sodio carece de altura inventiva en virtud de las enseñanzas que en conjunto revelan las publicaciones D1 y D2.

Además, todo el conjunto reivindicado se basa en la determinación de la capacidad intrínseca de las moléculas de materializar estructuras tridimensionales ordenadas mediante el manejo de las condiciones fisicoquímicas de reacción, hecho este en el que el investigador no interviene en calidad de creador y responsable del diseño arquitectónico del cristal, tal y como lo han señalado en repetidas oportunidades autoridades en cristalografía, quienes han reconocido que no es posible predeterminar las características del producto a obtener después de un proceso de cristalización⁴, por lo que esta Superintendencia reitera que la materia objeto de análisis carece de nivel inventivo y, por lo tanto, no cumple con las disposiciones del artículo 18 de la Decisión 486.

10.6. Respuesta a los argumentos del solicitante

Con relación a los argumentos del solicitante, allegados con motivo de la notificación de fondo, se determinó lo siguiente:

Argumenta el solicitante que: *"D1 simplemente no revela un proceso en donde mediante la acción de acetonitrilo o etil acetato se obtenga alguna de las sales cristalinas de la presente invención. Incluso cuando D1 menciona el acetonitrilo en el ejemplo 1, éste actúa como un solvente en una reacción de desprotección donde un grupo silil éter es separado de la molécula por la acción de ácido fluorhídrico para generar un compuesto intermedio, el cual reacciona nuevamente para producir rosuvastatina. Este mecanismo de reacción y las etapas involucradas son completamente diferentes al proceso reivindicado en la presenta solicitud, por lo que ésta última es nueva frente a D1"*

Frente a lo anterior, es preciso señalar que esta Superintendencia comparte con el solicitante que la publicación D1 no afecta la novedad de la materia reivindicada; sin embargo, sí anticipa algunos de los elementos técnicos señalados en la cláusula 1 como es el hecho de someter el principio activo protegido a la acción de un solvente como acetonitrilo y fluoruro de hidrógeno para proveer una solución de rosuvastatina, a la que además se adiciona una base apropiada como bicarbonato de sodio.

Si bien es cierto, la publicación D1 no anticipa todos los elementos técnicos del proceso reivindicado, también lo es que sí establece la posibilidad de que al obtener una solución del agente activo en acetato de etilo y con una base se obtenga el agente metil-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-(N-metil-N-metilsulfonilamino)pirimidin-5-il]-

⁴ Gavezzotti, Angelo. "Are crystal structures predictable?". Dipartimento di chimica fisica ed elettrochimica, Università di Milano, Italy Acc. Chem. Res., 1994, 27, 309-314.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 42169

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. 01-11529

(3R,5S)-dihidroxi-(E)-heptanoato, uno de los intermediarios de rosuvastatina y que por tratamientos sucesivos se obtengan sales de sodio de rosuvastatina, tal y como claramente se evidencia en los folios 123 y 124.

Señala el solicitante que:

"(...) en ninguna de las anterioridades citadas por el Señor Examinador se menciona o sugiere un proceso para producir sales de amonio de rosuvastatina, y mucho menos que a partir de este proceso se obtengan sales que sean cristalinas y estables.

(...) los inventores si son responsables de diseñar procesos mediante los cuales las moléculas adquieren este ordenamiento a partir de la investigación. En particular, los inventores de la presente solicitud encontraron que las sales de amonio de rosuvastatina son cristalinas y se pueden producir a partir de la combinación de un ácido con una base en presencia de acetonitrilo o acetato de etilo tal como se encuentra reivindicado. Además, encontraron que estas sales tienen propiedades deseables en todos los compuestos para formulación farmacéutica como la baja absorción de agua del ambiente lo cual le confiere ciertas ventajas sobre el arte previo".

Como se ha indicado, si bien en el antecedente D1 no se anticipan todos los elementos característicos del proceso para la obtención de soluciones de rosuvastatina en acetonitrilo y su reacción con una base o amina para obtener sales cristalinas de amonio, dietil-amonio o de litio y magnesio, si allana el camino para la obtención de intermediarios de rosuvastatina utilizados para la fabricación de sales de sodio de rosuvastatina y posteriormente de sales de calcio amorfas de rosuvastatina (ver folios 123, 124 y 239), es decir, el contenido de la cláusula 2 del pliego reivindicatorio que reposa en el folio 238.

Ahora bien, se debe destacar que el cristalógrafo no anticipa las características estructurales y arquitectónicas del cristal mediante predeterminación de las condiciones fisicoquímicas del proceso de cristalización, porque estos hallazgos son el producto de pruebas de ensayo y error, pero no del producto de la actividad creativa del investigador para determinar las condiciones del proceso y, con ello, poder predecir el producto a obtener. Por lo tanto, esta Superintendencia considera que el develamiento de una nueva configuración del estado sólido para el caso de las sales de amonio, litio o magnesio de rosuvastatina no es producto de un diseño racional y de la creatividad del investigador sino de la materialización de propiedades intrínsecas de la materia.

Afirma el solicitante que: *"De acuerdo con esta gráfica, se puede observar claramente que el peso por absorción de agua incrementa de manera significativa en la sal amorfa de calcio en comparación con las sales que hacen parte de la presente solicitud. Las sales B, C, D y E mantuvieron en general bastante estable su peso aumentando en un*

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 42169

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. 01-11529

rango entre aproximadamente 1 y 3% mientras que la sal amorfa llega a aumentar aproximadamente 22% en el mismo periodo de tiempo”.

Al respecto, es preciso señalar que el producto final de proceso reivindicado en la cláusula 2 corresponde a la sal de calcio amorfa de rosuvastatina y el producto final de la cláusula 1 corresponde a las sales de amonio, metilamonio, etil-amonio, dietanol-amonio, tris(hidroximetil)metilamonio, bencilamonio, 4-metoxibencil-amonio, litio o magnesio de rosuvastatina. Así las cosas, frente al argumento del solicitante y la gráfica que se presenta mediante el escrito de respuesta radicado el 29 de diciembre de 2009 es claro que existe una contradicción evidente, como quiera que se afirma que las sales más ventajosas para efecto de la formulación son sólo aquellas sales cristalinas de metilamonio, etil-amonio, tris(hidroximetil)metilamonio y amonio de rosuvastatina, porque no sufren incremento en su peso por efecto de absorción de agua del medio y estas sales se comparan frente a la sal amorfa de calcio que ve incrementado su peso de manera acelerada por efecto de la humedad del medio.

Así las cosas, cuando se analiza el contenido de las cláusulas es evidente que se está reivindicando un proceso para la fabricación de la sal amorfa de calcio de rosuvastatina y para los estados cristalinos de las sales de amonio, aún cuando se tiene pleno conocimiento de la superioridad de las sales cristalinas sobre la sal amorfa de calcio y en la memoria descriptiva de la solicitud se ha establecido que el objetivo de la investigación consiste en superar los problemas asociados al sólido amorfo de rosuvastatina (ver folio 10). Esta situación evidencia la contradicción en la que ha incurrido el solicitante con los argumentos que expone en los folios 236 y 237 de la respuesta antes señalada y la falta de congruencia entre el problema técnico descrito y el contenido de la materia reivindicada.

En conclusión, teniendo en cuenta que los argumentos del solicitante no desvirtúan de manera alguna las objeciones a la patentabilidad ya sustentada, el Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE:

ARTICULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada “DERIVADOS DE PIRIMIDINA”.

ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente Resolución a los doctores Martín Torres Cardozo, en su calidad de apoderado de las sociedades Astrazeneca UK Limited y Shionogi & Co.Ltd., y a José Luís Reyes Villamizar, en su calidad de apoderado de la sociedad Lafrancol S.A., o quienes hagan

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 42169
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. 01-11529

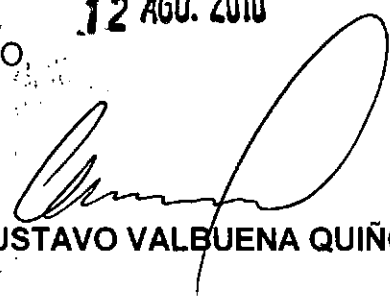
sus veces, entregándoles copia de la misma, advirtiéndoles que contra ella procede el recurso de reposición, ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los

12 AGO. 2010

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO


GUSTAVO VALBUENA QUIÑONES

Doctor.
Martín Torres Cardozo
Calle 70 A No. 4-41
Bogotá D. C.

Doctor.
José Luis Reyes Villamizar
Carrera 17 No. 88-23, oficina 205
Bogotá D.C.

202069