



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

RESOLUCIÓN N° 32572

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04 - 95936

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 27 de septiembre de 2004, bajo el número 04095936, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada: "DERIVADOS DE 4-ANILINO QUINAZOLINA COMO AGENTES ANTIPROLIFERATIVOS", que corresponde a la solicitud internacional PCT/GB03/01306 del 26 de marzo de 2003.

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 cumple con los requisitos establecidos. En consecuencia, con fundamento en lo dispuesto en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se requirió al peticionario en dos oportunidades para que se pronunciara sobre las objeciones efectuadas a la solicitud.

CUARTO: Que el solicitante mediante escritos radicados el 17 de diciembre de 2007 y el 20 de mayo de 2008, atendió oportunamente a los requerimientos formulados presentando aclaraciones. Finalmente, allegó un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual cumple con las prescripciones establecidas en el 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 22, contenidas en los folios 432 a 450 del expediente en estudio, no cumplen con los requisitos de nivel inventivo y claridad. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

1. Objeto de la invención

La presente solicitud se refiere a derivados de 4-Anilino quinazolina. Concretamente, las reivindicaciones 1 a 17, definen el compuesto de la fórmula (I):

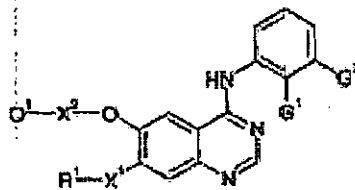
32572

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 3 2 5 7 2

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04 - 95936



La reivindicación 18, el proceso para prepararlo.
La reivindicación 19, una composición farmacéutica.
Las reivindicaciones 20-22, un compuesto de fórmula B.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de compuestos que tengan una potente actividad inhibidora contra la tirosina cinasa de receptor EGFR y/o, erbB2, útiles en el tratamiento y prevención de tumores benignos o malignos que afectan cualquier tejido, tales como: leucemia, mieloma múltiple o linfoma, y además tumores sólidos como: cánceres óseos, de la vejiga, mama, colorrectal, endometriales gástricos, psoriasis, hiperplasia prostática benigna, aterosclerosis y restenosis y/o cáncer.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona compuestos de fórmula (1), procedimientos para su preparación y composiciones farmacéuticas que emplean dichos compuestos.

2. No se cumple con el artículo 30

El artículo 30 de la Decisión 486 señala 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." (subrayado fuera de texto)

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.

Al respecto, el Tribunal Andino de Justicia ha señalado:

"...las reivindicaciones constituyen, jurídicamente hablando, el elemento de mayor importancia dentro de una solicitud de patente, pues en ellas, el examinador técnico de patentes encontrará los elementos necesarios para determinar lo que se pretende patentar, el alcance de la invención y su definición para efectos de entrar al análisis comparativo respecto del estado de la técnica. Esto es para reivindicar lo que se considera nuevo y con nivel inventivo."¹

"(...) las reivindicaciones constituyen parte esencial de la respectiva solicitud, debido a

¹ Proceso 156 IP 2006

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 3 2 5 7 2

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04 - 95936

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".²

En el presente caso, el capítulo reivindicatorio no es claro, ya que se encuentran términos como (1-6C) alquilo, (1, 6C) alcoxi, hidroxi (1-6C) alcoxi, (2-8C) alcoxi, (1-6C) alquilamino, (1-6C) alquilsulfonilo, (3-7C) cicloalquilo, (1-6C) alcoxicarbonil (1-6C) alquilo, entre otros, los cuales no ofrecen claridad, debido a que el orden gramatical de la traducción es incorrecto.

Esta situación le fue comunicada al solicitante en requerimientos anteriores, sin que fueran corregidos en el aparte descriptivo ni en los capítulos reivindicatorios modificados.

3. Determinación del estado de la técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 28 de marzo de 2002, que corresponde a la fecha de prioridad invocada respecto de la solicitud GB 02073237. La fecha de prioridad fue tomada en cuenta para el estudio de patentabilidad, según obra a folio 460 del expediente en estudio.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró el siguiente documento anterior a la fecha de prioridad y relacionado con la materia de solicitud en estudio:

No	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	W09633977	QUINAZOLINE DERIVATES	31 de octubre de 1996

4. Nivel inventivo

De acuerdo con el artículo 18 de la 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

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 3 2 5 7 2

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04 - 95936

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." Por su parte, al referirse a este requisito el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, sostiene:

"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, determinado si con tales conocimientos técnicos existentes ha podido o no producirse tal invención."

Proceso 192 IP 2005.

De acuerdo con lo señalado, para que lo pretendido en las reivindicaciones tenga nivel inventivo, será necesario que no se derive de manera evidente del estado de la técnica, sin embargo al comparar la anterioridad con la solicitud, se tiene que D1 (folios 353-356 y 387-394) enseña compuestos derivados de quinazolina caracterizados por tener propiedades inhibitorias sobre la tirosina cinasa de receptor clase I, útiles en el tratamiento de desórdenes proliferativos como el cáncer, leucemia, cáncer de colon, recto, estómago, ovario, páncreas, ovarios, entre otros. (folios 392, 14-27).

La diferencia con D1, es que en la solicitud los compuestos derivados de quinazolina se encuentran sustituidos en la posición 6 por grupos heterociclioxi y el grupo anilino esta sustituido en las posiciones 2,3 por halógenos, mientras que en la anterioridad los compuestos derivados de quinazolina son sustituidos en la posición 6 por un grupo heterociclilalcoxi y el grupo de la anilina se encuentra monosustituido en la posición 3 o disustituido en las posiciones 2,4 o 3,4. (folio 355, líneas 1-10)

Esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja a los compuestos reivindicados en comparación con los del estado de la técnica más cercano, porque dichos compuestos no presentan una mayor actividad inhibidora sobre la tirosina cinasa de receptor de EGFR. En consecuencia, los resultados obtenidos (folios 210-211), no muestran una ventaja inesperada o sorprendente sobre los del estado del arte más cercano (D1, ver folio 391).

Así el problema técnico planteado, consistente en la necesidad de compuestos que tengan una potente actividad inhibidora contra la tirosina cinasa de receptor EGFR y/o, erbB2, útiles en el tratamiento y prevención de tumores benignos o malignos que

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 32572

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04 - 95936

afectan cualquier tejido, tales como: leucemia, mieloma múltiple o linfoma, y además tumores sólidos como: cánceres óseos, de la vejiga, mama, colorrectal, endometriales gástricos, psoriasis, hiperplasia prostática benigna, aterosclerosis y restenosis y/o cáncer, se había solucionado previamente mediante compuestos muy similares derivados de quinazolina, sin tener en la posición 6 un grupo heterociclíloxi y sin estar sustituidos en la posición 2,3 por grupos halógeno. De manera que los compuestos reivindicados son una alternativa a los compuestos conocidos, porque no presentan una mayor actividad inhibidora contra la tirosina cinasa de receptor de EGFR.

Luego de revisar D1, un experto medio en la materia hubiera sugerido sin mucho esfuerzo, modificar los grupos descritos en la anterioridad (derivados de quinazolina sustituidos en la posición 6 por un grupo heterociclíloxi y el grupo de la anilina monosustituido en la posición 3 o disustituido en las posiciones 2,4 o 3,4), mediante la sustitución sobre el anillo de la quinazolina en la posición 6 por grupos heterociclíloxi, y sobre el grupo anilino en las posiciones 2,3 por halógenos, por ser una práctica común en el campo técnico, y así lograr los compuestos de quinazolina reivindicados que no parecen presentar una mayor actividad inhibidora contra la tirosina cinasa de receptor de EGFR. Entonces, por ser obvios para el experto en la materia, carecen de nivel inventivo.

De otro lado, la composición farmacéutica que contiene el compuesto descrito en la reivindicación 19, carece de nivel inventivo, porque el componente que los caracteriza no es inventivo.

El procedimiento de la reivindicación 18, consistente en hacer reaccionar un compuesto de la fórmula VI divulgado previamente en D1, (folio 356 como el compuesto de fórmula 11, con la diferencia que R1 es un heterociclíloxi) con un compuesto de fórmula VII (divulgado previamente en D1 como el compuesto de fórmula 111, folio 356), en donde Lg es un grupo desplazable seleccionado de halógeno, alcansulfoniloxi y arilsulfoniloxi, en presencia de un solvente como metanol, etanol, o cloruro de metileno, cloroformo, no cuenta con pasos inesperados para el experto en la materia, motivo por el cual carece de nivel inventivo.

De lo anterior, se tiene que la presente solicitud carece de altura inventiva y de allí que no sea posible concederle el privilegio solicitado, dado que los compuestos, las composiciones y el procedimiento reivindicados son evidentes para una persona medianamente versada en la materia.

5. Respuesta a los argumentos del solicitante

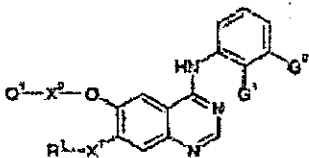
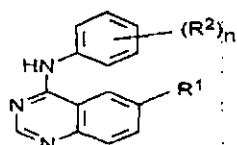
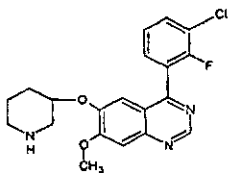
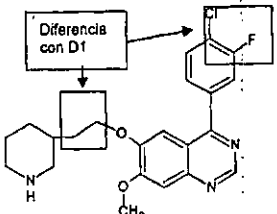
Con base en la respuesta del solicitante y D1, se presenta el siguiente cuadro comparativo, donde se evidencia que la solicitud no presenta nivel inventivo:

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 32572

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04 - 95936

SOLICITUD	D1
 Para la reivindicación 1, donde: R^1-X^1 es hidrógeno, alcoxi (C_{1-6}), y alcoxi (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-6}). X^2 es un enlace directo. G^1 pirrolidinil y piperidinil opcionalmente sustituido. G^2 son independientemente halógeno.	 Para la reivindicación 1, donde: R^1 es pirrolidin-1-il-alcoxi (C_{2-4}), piperidino-alcoxi (C_{2-4}) alcoxi. n es 1, 2 y 3 donde cada R^2 es independientemente halógeno.
Al realizar los reemplazos correspondientes, se encuentra: 	Al realizar los reemplazos correspondientes se encuentra: 
Los compuestos se caracterizan por tener actividad sobre el receptor de la tirosina quinasa EFG (factor de crecimiento epidérmico, útiles en el tratamiento de enfermedades como psoriasis, hiperplasia prostática benigna, aterosclerosis, restenosis, cáncer, tumores benignos o malignos que afecten tejidos como leucemia, mieloma múltiple o linfoma, y además, tumores sólidos como óseos, vejiga, colorrectal, endometriales, gástricos, pulmonares, ováricos, pancreáticos, uterinos, renales tiroides, entre otros.	Los compuestos se caracterizan por tener actividad sobre el receptor de la tirosina quinasa EFG (factor de crecimiento epidérmico) por lo que son útiles como antiproliferativos y anticancerígenos, por ejemplo en el tratamiento de la psoriasis, y cáncer de pecho, pulmón, colon, recto, estómago, próstata, vejiga, páncreas y ovario. Leucemia, malignencias linfoides, tumores sólidos, así como carcinomas, sarcomas en tejidos como riñón, próstata y páncreas. Hipertrofia prostática benigna. Aterosclerosis, inflamación, angiogenesis, restenosis vascular, desórdenes inmunológicos, pancreatitis, tiroides, entre otros.
Los datos obtenidos son: a. Análisis de fosforilación de proteína tirosina cinasa EFG. IC_{50} en el rango, por ejemplo, $0,001-10\mu M$. b. Análisis in vitro de proliferación de células KB introducido por EGFR. IC_{50} en el rango, por ejemplo, $0,001-10\mu M$. c. Análisis de proliferación de células H16N-2. IC_{50} en el rango, por ejemplo, $0,001-10\mu M$. d. Análisis de xenoinjerto LoVo in vivo.	Los datos obtenidos son: a. Análisis in vitro para determinar la habilidad de un compuesto de prueba para inhibir la enzima de receptor de tirosina cinasa EFG. IC_{50} en el rango, por ejemplo, $0,001-1\mu M$. b. Análisis in vitro de proliferación de células KB introducido por EGFR. IC_{50} en el rango, por ejemplo, $0,1-1\mu M$. c. Análisis de proliferación de células H16N-2. No hay datos.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 32572

Por la cual se niega una patente de invención

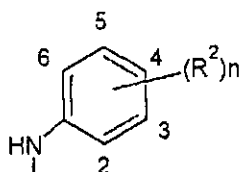
Rad. N° PCT/04 - 95936

Actividad en el rango, por ejemplo, 1-200 mg/kg/día.	d. Análisis in vivo para determinar la habilidad del compuesto de prueba para inhibir el crecimiento de xenoinjertos de carcinoma epidermoide en vulva humana en la línea de célula A-431. 20-90% inhibición del volumen del tumor a partir de una dosis diaria, por ejemplo, 12,5-200 mg/kg/día.
--	--

Ahora bien, refiriéndose al nivel inventivo, el solicitante sostiene que D1 no divulga que los compuestos de quinazolina se encuentran sustituidos en la posición 7 por un grupo alcoxi (C1-4), lo que si ocurre con los compuestos de la solicitud. Sin embargo, cabe anotar que cuando en los capítulos reivindicatorios estudiados (capítulo reivindicatorio inicial y modificaciones), el solicitante define a -X1R1 como hidrógeno y alcoxi (C1-6) al mismo tiempo (reivindicación 1), muestra claramente que los derivados de quinazolina de la actual solicitud pueden estar o no sustituidos en la posición 7 sin que su actividad farmacológica no se vea afectada.

El solicitante también afirma que: "Adicionalmente no existe ni un solo compuesto divulgado en D1 que presente la 2,3-dihalógeno-anilina como es el requerimiento de las reivindicaciones de la presente solicitud. Aunque en D1, R² puede ser un grupo halo, no existe indicación clara e inconfundible sobre la 2,3-dihalógeno-anilina presente en los compuestos objeto de la presente invención. (...) Los compuestos divulgados en D1 son completamente diferentes a los de la presente invención, ya que corresponden a anilinoquinazolinas que pueden ser sustituidas en posición 6 por un número dado de anillos con enlaces alcoxi tal como morfolino propoxi; no existe en D1 divulgación alguna sobre la sustitución de un grupo heterocicliloxi en la posición 6 del anillo de quinazolina como si lo requieren las presentes reivindicaciones. En D1 las anilinas preferidas están monosustituidas o monosustituidas en otras posiciones y las más preferidas son las 3-cloro-4-fluoroanilina o 3,4 difluoroanilina. (...) A partir de D1 es claro que no existe sugerencia sobre alguna anilina en D1 con un patrón de sustitución 2,3." (folio 426, líneas 20 a 21, folio 427, líneas 1 a 3 y 17 a 22, folio 428, líneas 1 y 2)

Y sobre este punto en particular, considera este Despacho que al tener en cuenta la reivindicación 1 de la anterioridad W096/33977 (D1) en el anillo de la anilina



y lo divulgado en el aparte descriptivo (folios 456-457) en donde R2 es independientemente halógeno, (fluoro, cloro o broma), n puede ser 1, 2 o 3, en donde se prefiere que n sea 1 o 2, más específicamente (R2), n puede ser 3-cloro, 3 bromo, 2,4 difluoro, 2, 4 dicloro, 3,4 difluoro, 3,4 dicloro, 3-fluoro-4-cloro, 3-cloro-4 fluoro, si bien es cierto estos son los compuestos preferidos de la invención, el mismo

REPÚBLICA DE COLOMBIA
 SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° **32572**

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04 - 95936

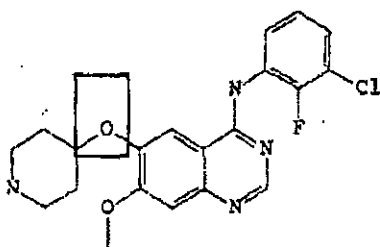
documento sugiere que los grupos halógeno pueden estar localizados en las posiciones 2,3 o 4, por lo que para una persona versada en la materia es evidente y deducible del estado del arte que las dihalógeno anilinas pueden estar también en las posiciones 2,3.

Ahora bien, en cuanto a lo señalado por el solicitante en relación a que D1 por sí sólo no alentaría a la persona versada en la materia a sustituir en la posición 6 un grupo heterociclilalquiloxi por un grupo heterocicliloxi, vale aclarar que el mismo solicitante en su capítulo reivindicatorio inicial y el aparte descriptivo (folio 295, reivindicación 1, según la cual, X2 puede ser un enlace directo o CR2R3, en donde R2 y R3 pueden ser hidrógeno y Q1 puede ser heterociclilo, dentro del que pueden estar los grupos pirrolidinil y piperidinil), indica que los sustituyentes en la posición 6 pueden ser tanto heterocicliloxi como heterociclilalcoxi. De esta manera, al estar o no el grupo alquileo entre el grupo heterocíclico y el oxígeno, la actividad farmacológica no se ve afectada.

Lo dicho también se hace evidente al observar los ejemplos 2 y 3 del aparte descriptivo de la actual solicitud (folios 223 y 224), en donde se encuentran compuestos que pueden ser tanto heterocicliloxi como heterociclilalquiloxi.

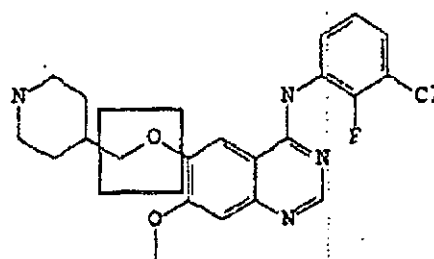
Ejemplo 2:

4-[3-cloro-2-fluoroanilino]-7-metoxi-6-
[(piperidin-4-il)oxi]quinazolina



Ejemplo 3:

4-[3-cloro-2-fluoroanilino]-7-metoxi-6-
[(piperidin-4-il)metoxi]quinazolina



Por los argumentos anteriormente expuestos, es evidente que ni la variación en la posición de los halógenos en las anilinas, ni que R7 sea hidrógeno o alcoxi y R6 sea heterocicliloxi o heterociclilalcoxi, genera un efecto inesperado o sorprendente, por las siguientes razones:

1. Al revisar el cuadro comparativo, se encuentra que en el análisis de los compuestos de la invención (reivindicación 1), se obtuvieron los siguientes datos:

Ensayo a):

En la solicitud, IC50 se encuentra en el rango, por ejemplo, 0,001-10µM.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 3 2 5 7 2

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04 - 95936

En la anterioridad, IC50 se encuentra en el rango, por ejemplo, 0,001-10µM.

Ensayo b):

La solicitud, IC50 se encuentra en el rango, por ejemplo, 0,001-10µM.

En la anterioridad, IC50 se encuentra en el rango, por ejemplo, 0,1-1µM.

Con base en estos datos es posible concluir en cuanto al ensayo a), que los compuestos de la anterioridad son 10 veces más potentes que los de la solicitud, y para el ensayo b), que los compuestos de la anterioridad son más específicos por encontrarse en un rango más limitado.

2. De otra parte, los datos citados por el solicitante (anexo A, folios 451-455) no enseñan características diferentes a lo divulgado en el aparte descriptivo, porque se encuentran dentro de los mismos rangos establecidos, y con ello no se excluye que dentro de los compuestos reclamados en la reivindicación 1, sigan presentándose compuestos en concentraciones superiores a 1µM y además con un rango menos específico que el descrito en D1.

RESUELVE

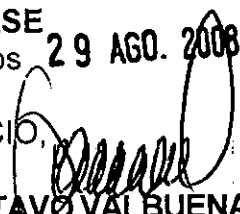
ARTICULO PRIMERO: Negar el privilegio de patente de invención a la creación denominada: "DERIVADOS DE 4-ANILINO QUINAZOLINA COMO AGENTES ANTIPROLIFERATIVOS".

ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente al doctor Juan Pablo Cadena Sarmiento, en su calidad de apoderado de la sociedad Astrazeneca AB, 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 **29 AGO. 2008**

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.

202068