

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° - 39708

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04-123482

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 9 de diciembre de 2004, bajo el número 04 - 123482, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada: "BENZOILGUANIDINAS CICLOALQUILDERIVADAS FLUORADAS Y SU USO COMO MEDICAMENTO", que corresponde a la solicitud internacional PCT/EP03/05738 del 2 de junio de 2003.

SEGUNDO: Que el solicitante mediante escrito radicado el 11 de abril de 2006, informó el cambio de nombre de Aventis Pharma Deutschland GmbH, a Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, el cual reúne los requisitos legales.

TERCERO: 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.

CUARTO: 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.

QUINTO: Que el solicitante mediante escritos radicados el 23 de diciembre de 2008 y el 21 de abril de 2009, atendió oportunamente a los requerimientos formulados, y presentó las respectivas aclaraciones. Con la respuesta del 23 de diciembre de 2008, se allegó un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual se ajusta a las prescripciones establecidas en el artículo 34 de la mencionada Decisión 486.

SEXTO: 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."

SEPTIMO: Que las reivindicaciones 1 a 7, contenidas en los folios 148 a 150, no cumplen con el requisito de nivel inventivo, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

39708

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 39708

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04-123482

1. Objeto de la invención

El objeto de la solicitud de patente de invención, consiste en unos compuestos de fórmula I, que son derivados de benzoilguanidina cicloalquilderivadas fluoradas; los compuestos pueden existir como isómeros ópticos, como diastereoisómeros, como racematos o como mezclas de ellos. La solicitud comprende todas las formas tautómeras de los compuestos de las fórmulas I y II.

Las benzoilguanidinas de la fórmula I son generalmente bases débiles, y son capaces de unirse a ácidos para formar sales. Los compuestos de la fórmula I son acilguanidinas sustituidas e inhiben el antiporte celular sodio-protón (intercambiador Na^+/H^+ , NHE). Los compuestos de la solicitud, se distinguen por tener normalmente propiedades ADME favorables (absorción, distribución, metabolismo, excreción) comparados con benzoilguanidinas conocidas, junto con actividad excelente en la inhibición del intercambio Na^+/H^+ ; estas propiedades convenientes son dependientes del grupo cicloalquilo fluorado.

Los inhibidores de NHE de la solicitud son adecuados para el tratamiento de enfermedades causadas por isquemia y por reperfusión. Los compuestos son adecuados como medicamentos antiarrítmicos y son adecuados para profilaxis del infarto y tratamiento del infarto así como para el tratamiento de angina pectoris, casos en los que también inhiben preventivamente o reducen mucho los procesos patofisiológicos asociados con el desarrollo de daño inducido por isquemia.

Específicamente, las reivindicaciones 1 a 5 (folios 148 a 150), se refieren a una benzoilguanidina cicloalquilderivada fluorada de la fórmula I y sus sales aceptables farmacéuticamente.

Las reivindicaciones 6 y 7 (folio 150), consisten en una medicina para uso humano, veterinario y/o fitoprotector que comprende una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la fórmula I y/o las sales aceptables farmacéuticamente, junto con soportes y aditivos aceptables farmacéuticamente.

El problema planteado en la solicitud, es la necesidad de compuestos inhibidores del antiporte celular sodio-protón (intercambiador Na^+/H^+ , NHE).

La solución propuesta por la solicitud, consiste en compuestos derivados de benzoilguanidinas cicloalquil derivados de fórmula I.

2. Determinación del estado de la técnica

2.1. Fecha determinante para el análisis comparativo.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 39708

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04-123482

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 13 de junio de 2002, que corresponde a la fecha de prioridad invocada respecto de la solicitud DE No. 102 26 462.7.

La prioridad fue tomada en cuenta para el examen de patentabilidad, según obra en los folios 162 y 163 del expediente en estudio.

2.2. 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 reivindicada y relacionados con la materia reclamada:

No.	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	ES 2096840	Benzoilguanidinas sustituidas, procedimiento para su preparación, su uso como medicamento o agente para diagnóstico, así como medicamento que las contiene	1997-03-16
D2	US 5869531	Fluoroalkyl substituted benzoylguanidines	1999-02-09
D3	US 5696167	4-mercaptobenzoylguanidine derivatives	1997-12-09
D4	US 5866610	Substituted benzoylguanidines, process for their preparation, their use as a pharmaceutical as inhibitors of the cellular Na ⁺ /H ⁺ Exchange or as a diagnostic, and pharmaceutical containing them	1999-02-02

3. Nivel inventivo

Según lo dispuesto en 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 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 ha dicho sobre este requisito, lo siguiente:

El nivel inventivo, implica que la invención presente "...un salto cualitativo en relación con la técnica existente. Este requerimiento es desarrollado

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 39708

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04-123482

por el artículo 4 de la Decisión 344 (hoy artículo 18 D. 486) que presupone 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 resultar 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."

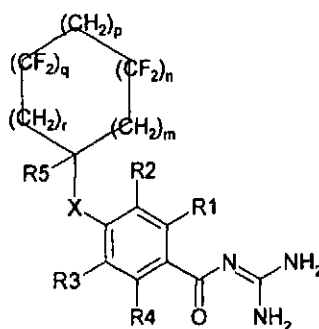
(...)

"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 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: *'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 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 (...)' (Proceso 13-IP-2004)*"¹.

En el presente caso, las reivindicaciones carecen de nivel inventivo, porque a los ojos de un experto medio en la materia, la información obtenida a partir de las anterioridades citadas le sugiere solucionar el problema técnico de manera obvia.

En efecto, la solicitud se refiere a derivados de benzoilguanidinas cicloalquil derivados, de fórmula I, que son inhibidores del intercambiador Na⁺/H⁺:



¹ Proceso 105-IP-2008

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 39708

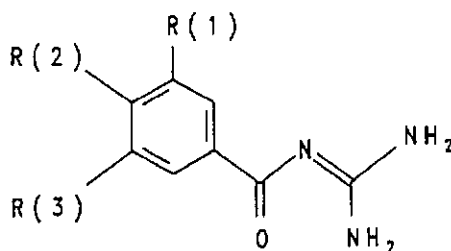
Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04-123482

Donde:

- X es oxígeno, azufre o NR_6 . R_6 es hidrógeno, alquilo que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono o $(\text{CH}_2)_k\text{-CF}_3$
- Donde k es 0, 1, 2 o 3; m es cero, 1, 2 o 3; n es cero, 1, 2 o 3; p es cero, 1, 2 o 3; q es 1, 2 o 3; r es cero, 1, 2 o 3.
- R_1 es hidrógeno, alquilo que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono, F, Cl, OR_7 , $\text{-NR}_8\text{R}_9$ o $\text{C}_s\text{F}_{2s+1}$
- R_2 es hidrógeno, F, Cl, alquilo que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono o CF_3 .
- R_3 es hidrógeno, F, Cl, alquilo que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono, CF_3 o SO_uR_{10} ; u es cero, 1 o 2.
- R_4 es hidrógeno alquilo que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono, F, Cl, -OR_{13} .
- R_5 es hidrógeno o F.

La anterioridad ES 2096840 (ver folios 133 a 138), menciona benzoilguanidinas sustituidas, que son inhibidoras del antiportador celular sodio-protones (intercambiador Na^+/H^+) para el tratamiento de enfermedades como aterosclerosis, diabetes, enfermedades proliferativas, fibrosis pulmonar, acción protectora en la realización de intervenciones angioplásticas operativas, por ejemplo en el corazón.



Donde R^2 significa nitrógeno-heteroarilo C_{1-9} y que puede estar sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados de: F, Cl, CF_3 , CH_3 , metoxi, hidroxilo, entre otros.

Como se puede observar, el documento ES 2096840 menciona compuestos derivados de benzoilguanidinas que tienen en la posición de R^2 un anillo heteroarilo que puede estar sustituido hasta en 3 posiciones por flúor, mientras que en la presente solicitud, en esa misma posición se encuentra un cicloalquilo que puede estar sustituido por flúor hasta en dos posiciones. Ambos compuestos, tanto de la anterioridad como de la presente solicitud, tienen la misma actividad farmacológica.

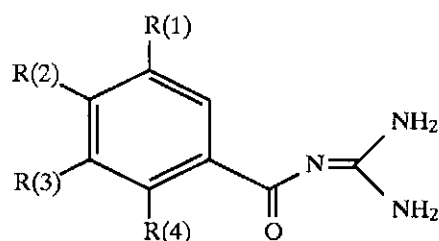
El documento US 5869531 (ver folios 152 a 154), divulga benzoilguanidinas fluoroalquil-sustituidas de fórmula I, y se usan para el tratamiento de enfermedades inducidas por isquemia:

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 39708

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04-123482

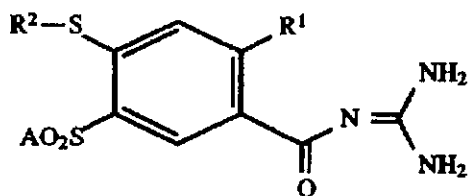


En donde:

- R_1 es hidrógeno, F, Cl, Br, I, CN, entre otros.
- R_2 es CF_2R_{14} , $CF(R_{15}R_{16})$, $CF(CF_2)_qCF_3$, R_{15} , $C(CF_2)(CF_3)=CR_{15}R_{16}$, donde: R_{14} es alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-6} ; R_{15} y R_{16} son independientemente uno del otro hidrógeno o alquil C_{1-4} .
- R_3 es R_1
- R_4 es hidrógeno, alquil C_{1-3} , F, Cl, Br, I, CN o $(CH_2)_s-(CF_2)-CF_3$; donde s es 0 o 1 y t es 1 o 2.

En este documento US 5869531 se evidencia que en la posición R_2 (correspondiente a X-cicloalquilo en la presente solicitud) puede haber un cicloalquilo o un alquilo sustituido por el grupo CF_2 , como se encuentra en la solicitud en estudio.

La anterioridad US 5696167 (ver folios 155 a 158), se refiere a derivados de 4-mercaptobenzoilguanidina como inhibidores del intercambio Na^+/H^+ , para el tratamiento de enfermedades del ritmo cardiaco:



Donde:

- R_1 es A, CF_3 , CH_2F , CHF_2 o C_2F_5 .
- R_2 es H, A, cicloalquil C_{3-7} , fenil o Het.
- Het es heterociclo saturado, insaturado o aromático, mono o dicíclico, que tiene 1 a 4 átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre, puede estar sustituido por Hal, CF_3 , A, OH, OA, SH, SA, NH_2 , NHA, NA_2 , entre otros.
- A es alquilo de 1 a 6 carbonos.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

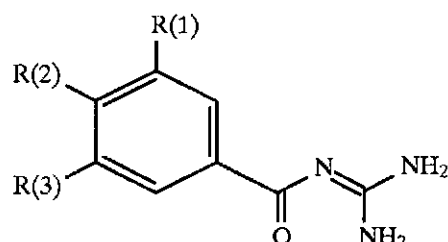
RESOLUCIÓN N° 39708

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04-123482

- Hal es F, Cl, Br o I.
- Fenilo puede estar sustituido con A, OA, NH₂, NHA, NA₂, F, Cl, Br y/o CF₃.

El documento US 5866610 (ver folios 159 a 162), se relaciona con benzoilguanidinas sustituidas que tienen un mecanismo de inhibición del intercambio de Na⁺/H⁺, por lo cual tienen propiedades como cardioprotectores para el tratamiento de enfermedades tipo arritmia, angina, etc.



En donde:

- R₁, R₂, R₃ son hidrógeno, F, Cl, Br, I o alquil C₁₋₁₂; o uno de R₁, R₂ o R₃ es R₄-C_nH_{2n}-O_m, donde m es cero o 1, n es cero, 1, 2 o 3; R₄ es C_pF_{2p+1}, donde p es 1, 2 o 3 si n es cero o 1.

Al realizar los reemplazos respectivos en los significados de los sustituyentes, resultan compuestos muy semejantes a compuestos de la presente solicitud; por ejemplo, R₂ puede ser CF₂-CH₂-O- que corresponde a CF₂-CH₂-X- en la solicitud en estudio, cuando X es oxígeno y r, m, n son cero y q es 1. R₁ y R₃ son hidrógeno que corresponden a R₂ y R₃ en la presente solicitud y significan hidrógeno.

Cada una de estas anterioridades, demuestra con claridad que ya era conocido en el estado del arte que los compuestos benzoilguanidinas sustituidos tienen actividad para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, como por ejemplo las arritmias, isquemia, angina, etc., y que su núcleo principal es el responsable de esta actividad y no sus sustituyentes.

De otro lado, cada una de estas anterioridades evidencia que los compuestos benzoilguanidinas pueden estar sustituidos con cicloalquilo no sustituido o sustituido por flúor, tal como pueden estarlo compuestos de la presente solicitud, conservando su actividad farmacológica. También estos compuestos pueden estar sustituidos con un alquilo sustituido a la vez por flúor, donde dicho alquilo va unido al grupo benzoilguanidina a través de un oxígeno, tal como se muestra en la presente solicitud.

Este tipo de compuestos también pueden estar sustituidos con un fenilo o

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 39708

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04-123482

heterociclo no sustituido o sustituido por flúor. Si bien los compuestos de la presente solicitud no están sustituidos por estos grupos, pero en su lugar, se puede encontrar un cicloalquilo sustituido por flúor, se reitera que es sabido por una persona medianamente versada en la materia, que un anillo heteroarilo sustituido por flúor y un cicloalquilo sustituido por flúor pueden ser bioisómeros, es decir, que no van a influir en un cambio importante de actividad farmacológica, como sucede con el objeto de la presente solicitud que no cambió la actividad de las benzoilguanidinas ya conocidas en el estado de la técnica.

De hecho, a lo largo de la presente solicitud no se observaron datos que demuestren una ventaja técnica frente a lo que se conocía o un efecto técnico inesperado. Por lo tanto, sería obvio para una persona medianamente versada en la materia, reemplazar un heteroarilo sustituido con flúor por un cicloalquilo sustituido con flúor, sin que se altere la actividad farmacológica de las benzoilguanidinas.

Así las cosas, el problema técnico planteado en esta solicitud, que es la necesidad de compuestos inhibidores del antiporte celular sodio-protón (intercambiador Na^+/H^+ , NHE), se había resuelto previamente mediante compuestos derivados de benzoilguanidinas sustituidas ya conocidos(as). Por esta razón, se considera que las sustituciones de las benzoilguanidinas reivindicadas son evidentes para una persona medianamente versada en la materia.

Además, puesto que D1 con D2, D2 con D3 o D2 con D4 divulgaban previamente derivados de benzoilguanidina como inhibidores de NHE (folios 133 a 138, 152 a 162), una persona medianamente conocedora de la materia motivada por tal sugerencia lograría el objeto de esta solicitud, compuestos derivados de benzoilguanidina, de manera que sería obvio utilizar estos documentos.

Teniendo en cuenta lo anterior, la solicitud no tiene nivel inventivo, y por ende, no cumple con las disposiciones del artículo 18 de la Decisión 486.

4. Sobre la respuesta del solicitante

El solicitante afirma lo siguiente: "El documento D1 revela benzoilguanidinas como inhibidores NHE los cuales pueden estar sustituidos con nitro-heteroarilo (C1-C9) opcionalmente sustituidos con flúor. Sin embargo, dicho documento no revela ni un solo ejemplo en el cual el compuesto nitro-heteroarilo (C1-C9) se encuentre sustituido por flúor..." (Subrayado del texto original. Ver folios 159 y 160).

Tal como se explicó anteriormente, el documento ES 2096840 menciona compuestos derivados de benzoilguanidinas que tienen en la posición de R^2 un anillo heteroarilo que puede estar sustituido hasta en 3 posiciones por flúor,

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N°- 39708

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04-123482

mientras que en la presente solicitud, en esa misma posición se encuentra un cicloalquilo que puede estar sustituido por flúor hasta en dos posiciones. Ambos compuestos, tanto de la anterioridad como de la solicitud, tienen la misma actividad farmacológica, por lo cual se puede decir que el heteroarilo y el cicloalquilo sustituidos por flúor, que se encuentran unidos a una benzoilguanidinas, son grupos bioisómeros, puesto que tienen el mismo comportamiento, ya que conservan la actividad farmacológica.

De igual manera, el documento US 5869531 menciona benzoilguanidinas de fórmula I, sustituidas por el grupo R (2) que significa cicloalquilo o alquilo sustituido por un grupo CF₂, donde dicho R (2) es equivalente al flúor-cicloalquilo del compuesto de la presente solicitud, por lo tanto, ya estaba sugerido en el estado de la técnica los compuestos de benzoilguanidinas cicloalquil fluoradas.

De lo anterior se concluye, que D1 (ES 2096840) junto con D2 (US 5869531) divulgan benzoilguanidinas y sugieren a una persona medianamente versada en la materia que estos compuestos sean cicloalquil fluorados.

El solicitante señala: "... el documento D4 revela benzoilguanidinas las cuales se encuentran siempre sustituidas por un grupo alquilo." (Ver folios 160 y 161).

Al respecto, cabe indicar, que el documento US 5866610 (D4) se relaciona con benzoilguanidinas sustituidas que tienen un mecanismo de inhibición del intercambio de Na⁺/H⁺, así que tienen propiedades como cardioprotectores para el tratamiento de enfermedades tipo arritmia y angina. Como se explicó anteriormente, en este documento R₂ puede ser CF₂-CH₂-O- que corresponde a CF₂-CH₂-X- en la solicitud en estudio, cuando X es oxígeno y r, m, n son cero y q es 1. R₁ y R₃ son hidrógeno que corresponden a R₂ y R₃ en la presente solicitud y significan hidrógeno, por lo cual se puede ver que en la presente solicitud no solamente se están contemplando compuestos cicloalquil fluorados sino que también pueden ser alquil-fluorados, tal como también se observa en este documento D4, y conservan la misma actividad farmacológica.

Como se dijo anteriormente, en la solicitud no se mostraron datos comparativos entre compuestos benzoilguanidinas cicloalquil fluoradas, frente a otro tipo de benzoilguanidinas, que demostraran alguna ventaja técnica en relación a lo conocido en el estado de la técnica.

Por todo lo expuesto anteriormente, se concluye que la solicitud no tiene nivel inventivo, no cumpliendo con lo dispuesto en los artículos 14 y 18 de la Decisión 486, por las razones anteriormente expuestas.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 39708

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04-123482

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: Negar el privilegio de patente de invención a la creación denominada: "BENZOILGUANIDINAS CICLOALQUILDERIVADAS FLUORADAS Y SU USO COMO MEDICAMENTO".

ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente al doctor Luis Patiño Leyva, en su calidad de apoderado de la sociedad SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GmbH, 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 **31 JUL. 2009**

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


GUSTAVO VALBUENA QUIÑONES

Doctor
LUIS PATIÑO LEYVA
Calle 94 A No. 7 A - 09.
Bogotá D.C.

202067