

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 21816

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/05-027433

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
en ejercicio de sus facultades legales, especialmente de las conferidas en el numeral
34 del artículo 3º del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante Resolución No. 23612 del 30 de abril de 2010, la Superintendencia de Industria y Comercio denegó la patente de invención a la creación denominada "PROCESO PARA LA FABRICACIÓN DE VALSARTÁN", con fundamento en el artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, al estimar que la misma no cumple con el requisito de nivel inventivo, por tratarse de materia que resulta obvia para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica.

SEGUNDO: Que mediante escrito radicado en esta entidad el 2 de junio de 2010, con el No. 05-027433-00015-0000, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, la doctora Dilia Rodríguez D'Aleman, en su calidad de apoderada de NOVARTIS AG, interpuso recurso de reposición contra la citada Resolución, con fundamento en los argumentos que a continuación se sintetizan:

La recurrente señala sobre el documento D1 que *"presenta dos variaciones en la síntesis de valsartan. En una primera variante, el compuesto de fórmula (IIIc), en donde Z3 es formilo, reacciona con una amina primaria de fórmula (IIIa) bajo condiciones de afinación reductiva para proporcionar una amina secundaria, la cual es luego convertida en valsartan. El proceso de afinación reductiva se ilustra bajo condiciones acídicas en los ejemplos 16 y 37. La diferencia técnica entre la preparación de valsartan de acuerdo con la primera variante y la preparación de valsartan de acuerdo con la presente invención es el uso de un proceso de afinación reductiva bajo condiciones básicas, en donde un befinil aldehído sustituido con tetrazol de fórmula (IIa) reacciona con un aminoácido quiral de fórmula (IIb) (en otras palabras, L-valina o un éster de la misma) para proporcionar sin racemización una amina secundaria quiral de fórmula (sic) (IIc). En concordancia, partiendo de la primera variante de D1, el problema técnico subyacente a la presente solicitud es proporcionar un método de reacción de afinación reductiva alternativo y económicamente atractivo para preparar una amina secundaria intermedia quiral para la preparación de valsartan. D1 no menciona ningún proceso de afinación reductiva bajo condiciones básicas. Con los conocimientos de D1 y los problemas de racemización explicados arriba, el técnico con habilidad ordinaria en la materia no podría verse motivado a efectuar una afinación reductiva con un aminoácido quiral en condiciones básicas."* (Fl. 259 y 260).

Sobre el documento D2, la recurrente argumenta que *"divulga un método para la*

Página 1 de 6

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 21816

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/05-027433

fabricación de antagonistas de angiotensina II de fórmula I, los cuales no comprende (sic) al valsartan. De acuerdo con D2, una amina secundaria de fórmula 2 (esquema 2a) puede prepararse mediante una reacción de aminación reductiva, en particular como se ilustra en la sección experimental, bajo condiciones ácidas. Como D1, D2 guardan (sic) silencio respecto a procesos de aminación reductiva en condiciones básicas llevados a cabo dentro del proceso general y no como un proceso secundario e independiente. Por lo tanto, de la lectura de D2 y conociendo los problemas de racemización (discutidos arriba) y las diferencias entre los mecanismos de racemización para la aminación reductiva bajo pH básico y bajo pH ácido, la persona con habilidad en la materia no habría encontrado en D2 un indicio que lo llevara a realizar una aminación reductiva bajo condiciones básicas..." (Fl. 261).

Asevera que: "Aunque el examinador tiene razón en cuanto a las condiciones de pH y presencia de una fuente de protones capaz de garantizar la reacción, para el técnico con habilidad ordinaria en la materia no es fácil derivar a partir de las condiciones de la aminación reductiva de D1, D2 o D3 un proceso que incorpore dicha etapa de aminación reductiva sin que sea necesario implementar un proceso aparte. Esto, de por sí (sic), es un efecto sorprendente de la presente invención, ya que el arte previo no menciona nada al respecto." (Fls. 256 y 258).

Asegura, que en la solicitud: "Todo el proceso se lleva a cabo bajo condiciones básicas, lo cual hace necesario incorporar otras condiciones, otros reactivos y otros grupos protectores que no se mencionan ni se sugieren en el estado de la técnica." (Fl. 257).

Afirma que: "El examinador parece enfocarse esencialmente en las fórmulas de los intermedios y en el proceso de afinación reductiva, sin tener en cuenta las condiciones totales del proceso, que también forman parte de la materia reclamada por el solicitante." (Fl. 257). Agrega, que "sorprendentemente se ha encontrado que una amina quiral de fórmula (IIc) para la síntesis de valsartan puede prepararse mediante la reacción de aminación reductiva bajo condiciones básicas sin racemización. Tal amina quiral es el producto de un paso de afinación reductiva, en donde un aminoácido quiral, de fórmula (IIb), reacciona con un aldehído, de fórmula (IIa), el cual es luego reducido. Es bien sabido por el técnico con habilidad ordinaria en la materia que los aminoácidos quirales pueden racemizarse bajo condiciones básicas y también es bien conocido que las iminas (también conocidas como bases de Schiff) de aminoácidos quirales pueden racemizarse. Para sustentar esto aún más, el solicitante adjunta un artículo de Ebberts, E. J. Tetrahedron (Ver anexo 1). Dicho anexo 1 es una revisión de la racemización de compuestos orgánicos ópticamente activos, en particular, se hace referencia a las secciones 4.2 y 4.4. del mismo..." (Fls. 257 y 258).

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 21816

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

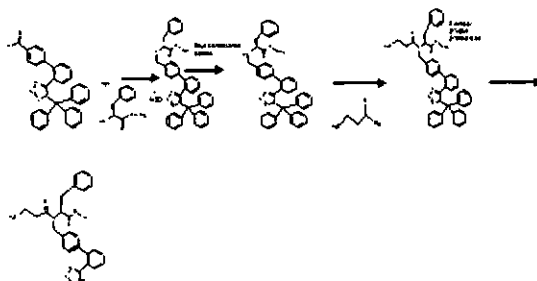
Rad. PCT/05-027433

La recurrente argumenta que "El proceso reclamado es económicamente ventajoso para la fabricación comercial de (sic) producto conocido como Diovan ® (en otras palabras, valsartan)". Finalmente, agrega que "la ocurrencia de la racemización en un paso de la síntesis también ayuda a reducir el rendimiento total del proceso de fabricación. El hecho que el paso de afinación reductiva bajo condiciones básicas ocurra sin racemización lleva no solo (sic) a un incremento en el rendimiento del paso mismo (ya que no hay una reacción lateral que lleva a un enantiomero (sic) indeseable), sino también a un incremento del rendimiento total del proceso de fabricación (ya que no se requieren pasos adicionales para remover el enantiomero). Ambas son propiedades altamente deseables para los procesos de fabricación a una escala industrial, particularmente cuando se fabrican productos farmacéuticos. La demanda de un alto rendimiento y una selectividad enantiomérica en la preparación industrial de productos ópticamente activos, en particular productos farmacéuticos, se resalta por ejemplo en el último párrafo de la página 9465 del anexo 1." (Fl. 259).

TERCERO: Que dentro del contexto antes descrito, esta Entidad procede a resolver el recurso de reposición interpuesto, en los siguientes términos:

Sobre los argumentos relacionados con el documento denominado por el recurrente como D1, es preciso señalar que pareciera que hacen referencia es al documento US 5399578, el cual no corresponde a un antecedente citado en la Resolución de negación, por lo tanto dicho argumento no es procedente para el tema que nos concierne. Mediante Oficio No. 16158, notificado el 19 de diciembre de 2008, se comunicó a la solicitante que dicho documento no es relevante para el estudio de patentabilidad. De esta manera, los argumentos relacionados con el documento mencionado no serán tenidos en cuenta para la presente decisión.

En relación con los argumentos dirigidos al documento D2, pareciera que el recurrente se refiere es al documento US 5260325, que corresponde al documento D1 dentro de la Resolución de negación. Una vez realizada esta aclaración, cabe decir que si bien dicho documento no revela el compuesto valsartán, sí es relevante, ya que enseña un mecanismo de reacción muy similar al reivindicado, partiendo del mismo compuesto (IIa de la presente solicitud), veamos (ejemplo 2, Col. 15 de D1):



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 21816

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/05-027433

Dicho documento se diferencia de la presente solicitud en que no menciona unas condiciones ácidas de la reacción. Sin embargo, el documento D2 (Química Orgánica. Ralph y Joan Fessenden. Grupo Editorial Iberoamericana. Sección 11.15. Oxidación de aldehídos y Cetonas) enseña que la aminación reductiva puede realizarse en condiciones básicas (Pág. 549), es decir, provee la diferencia y el efecto técnico que concede la presente solicitud, por lo tanto una persona del oficio normalmente versada en la materia estaría en condiciones de modificar el proceso enseñado en el ejemplo 2 de D1 y aplicar las condiciones básicas para la aminación reductiva enseñada en D2, con la expectativa de llegar al procedimiento alternativo de síntesis de valsartán reivindicado. En conclusión, es la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 y D2 la que afecta el nivel inventivo de la presente solicitud.

La recurrente asegura que para el técnico con habilidad ordinaria en la materia no es fácil derivar a partir de las condiciones de la aminación reductiva de D1, D2 o D3 un proceso que incorpore dicha etapa de aminación reductiva, sin que sea necesario implementar un proceso aparte. Asegura, que esto es un efecto sorprendente de la presente invención, ya que el arte previo no menciona algo al respecto.

Sobre el particular, es preciso aclarar a la recurrente que, tal como se señaló en líneas anteriores, la combinación de las enseñanzas del ejemplo 2 divulgado en el documento D1 (Col. 15), con las enseñanzas del documento D2 (Pág. 549), relacionadas con aminación reductiva en medio básico, llevarían a una persona normalmente versada en la materia al procedimiento de síntesis reivindicado, con la expectativa de producir valsartán, sin necesidad de implementar un proceso aparte, tal como ocurre con el procedimiento de la presente solicitud.

La recurrente indica que todo el proceso reclamado se lleva a cabo bajo condiciones básicas, lo cual hace necesario incorporar otras condiciones, otros reactivos y otros grupos protectores que no se mencionan ni se sugieren en el estado de la técnica.

Sobre el particular, es preciso aclarar que el documento D1 ya enseñaba un procedimiento muy similar al reivindicado, partiendo del mismo compuesto del cual se obtienen compuestos muy parecidos al valsartán. En cuanto a los grupos protectores, el documento D5 (Fls. 189 a 195) ya enseñaba el uso de diferentes grupos protectores sobre el grupo carboxílico o sobre grupos amino en síntesis química, por lo tanto, una persona normalmente versada en la materia estaría en capacidad de tomar los grupos protectores de D5 para los intermediarios de la parte B del ejemplo 2 de D1 y, de esta manera, obtener los compuestos intermedios que se reclaman en la reivindicación 8 y reivindicaciones dependientes de la presente solicitud.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 21816

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/05-027433

Frente al artículo de Ebbers, E. J. Tetrahedron, allegado por la recurrente, se observa que se refiere a la utilidad de la racemización como alternativa económica de las síntesis asimétricas. De otra parte, la sección 4.2. de dicho documento, efectivamente, se relaciona con racemización en medio básico, pero enseña a página 9430 que se necesita la preparación de un derivado y que las bases usadas para tal fin incluyen hidróxidos, alcoholatos, amidas y aminas, enseñándose en la tabla 4 (Pág. 9432) que para llegar a una racemización de aminoácidos se requiere un pH mayor de 10, cloruro de litio y altas temperaturas, es decir, se necesitan condiciones muy específicas para que los aminoácidos se racemicen, confirmando así lo dicho por este Despacho en cuanto a las enseñanzas divulgadas por D2, relacionadas con la aminación reductiva que se puede efectuar en condiciones básicas sin ningún problema en especial. En conclusión, las enseñanzas del artículo de Ebbers, E. J. Tetrahedron, no son relevantes para desvirtuar la falta de nivel inventivo de la presente solicitud.

Finalmente, en relación con que el proceso de fabricación reclamado a escala industrial es económicamente ventajoso, cabe decir que, tal como se ha explicado, el proceso de aminación reductiva puede ser efectuado sin complicaciones en medio básico (tal como lo enseña el documento D2 a página 549, y que se confirma con el anexo allegado por la recurrente, que enseña que para que los aminoácidos sean racemizados se necesitan de condiciones muy específicas). Adicionalmente, la combinación de las enseñanzas divulgadas en el documento D2 dentro del procedimiento del ejemplo 2 del documento D1 (Col. 15), enseñan de manera evidente a llegar al procedimiento reivindicado, con la expectativa de producir valsartán sin ninguna clase de racemización. Además, ante la ausencia de datos que demuestren una ventaja técnica real (mayor rendimiento, etc.) frente a lo conocido en el estado de la técnica, no es posible reconocerle nivel inventivo al procedimiento reivindicado.

Con fundamento en las anteriores consideraciones, el Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: CONFIRMAR la decisión contenida en la Resolución No. 23612 del 30 de abril de 2010, por medio de la cual se denegó la patente de invención a la creación denominada "PROCESO PARA LA FABRICACIÓN DE VALSARTÁN".

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución a la doctora Dilia Rodríguez D'Aleman, en su calidad de apoderada de la

Página 5 de 6

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 21816

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/05-027433

sociedad NOVARTIS AG y al doctor José Luis Reyes Villamizar, en su calidad de apoderado de la sociedad opositora TECNOQUÍMICAS S.A., o a quienes hagan sus veces, entregándoles copia de la misma y advirtiéndoles que contra ella no procede recurso alguno y, en consecuencia, queda agotada la vía gubernativa.

NOTÍFIQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá, D.C., a los 17 Abr 2012

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO (E),



JOSÉ LUIS LONDOÑO FERNANDEZ

Doctora
DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN
Carrera 11 No. 86 – 53. Piso 6.
Bogotá D.C.

Doctor
JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR
Carrera 17 No. 88-23. Oficina 205.
Bogotá D.C.

Elaboró: Laura Victoria Camacho Castellanos ✓
Revisó: Carlos Daniel Lemus Giraldo ✓
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez ✓
Aprobó: Jose Luis Londoño Fernandez ✓