

2008  
201

Señora

Alix Carmenza Céspedes de Vergel

Jefe de División de Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. \_\_\_\_\_ S. \_\_\_\_\_

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-111944-00010-0000

Fecha: 2009-06-24 16:19:39 Dep. 2020 NUECREACION  
Tra 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI  
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 1

Referencia: Expediente No. 06.111.944

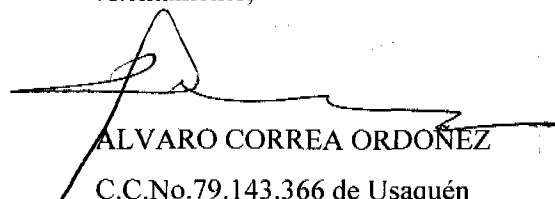
Solicitud de Patente de Invención titulada: "Proceso para preparar bisulfato de atazanavir y nuevas formas

Solicitante: Bristol-Myers Squibb Company

**CAMBIO DE APODERADO**

**ALVARO CORREA ORDOÑEZ**, mayor y vecino de Bogotá, D.C., identificado con la cédula de ciudadanía número 79.143.366 expedida en Bogotá, abogado inscrito con tarjeta profesional número 20.281 del Consejo Superior de la Judicatura, en mi carácter de apoderado de la sociedad de la referencia, presento poder otorgado por Bristol-Myers Squibb Company, el cual se encuentra radicado bajo el No. 08.129.339 del 04 de diciembre de 2008.

Atentamente,

  
ALVARO CORREA ORDOÑEZ  
C.C.No.79.143.366 de Usaquén  
T.P.20.281

NOTARIA

38

COMPARECENCIA PERSONAL Y  
AUTENTICACION DE FIRMA Y HUELLA 2

La Notaria Treinta y Ocho (38)(E) del  
Circulo de Bogotá D.C. da fe que en el anterior  
escrito dirigido a:

fue presentado personalmente por: ALVARO

CONCELA ORDÓÑEZ  
quien exhibió la C.C. No. 39143266

de USAQUE y T.P. No. 20881

y manifestó que la firma y la huella que aparecen  
en el presente documento son suyas, y que acepta  
el contenido del mismo.

FIRMA

MONICA ZULMA BAUTISTA NAVARRO  
NOTARIA TREINTA Y OCHO (38)(E)

24 JUN 2009  
2  
ÍNDICE DERECHO  
DEL ROGADO

252

286

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**  
**DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

2020  
Bogotá, D.C.,

Abogado:  
**JUAN PABLO CADENA SARMIENTO**

|         |                |            |
|---------|----------------|------------|
| ASUNTO: | Radicación No. | 06 11 1944 |
|         | Trámite        | 011        |
|         | Evento         | 378        |
|         | Actuación      | 430        |
|         | Oficio         |            |
|         | Folios         | 10 22 12   |

Como resultado del Examen de Fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

**Documentos estudiados:**

|                       |                                                                                  |                                                                                                        |
|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Descripción:          | Folios: 64 a 120                                                                 | como se radicó inicialmente                                                                            |
| Reivindicaciones:     | Folios: 121 a 131                                                                | como se radicó inicialmente                                                                            |
| Dibujos:              | Folios: 133 a 143                                                                | como se radicó inicialmente                                                                            |
| Oposiciones:          | Folios: 202 a 207<br>Folios: 224 a 244<br>Folios: 245 a 247<br>Folios: 248 a 266 | Tecnoquímicas S.A.<br>Lafrancol S.A.<br>Ratificación Lafrancol S.A.<br>Ratificación Tecnoquímicas S.A. |
| Rta. Del solicitante: | Folios: 280 a 285                                                                | como se radicó el 10/11/2008                                                                           |
| Prioridad:            | US 60/568,043 (04/05/2004)                                                       |                                                                                                        |

**Objeto de la Invención**

Título de la invención: "Proceso para preparar bisulfato de atazanavir y nuevas formas".

El problema técnico planteado: Necesidad de proporcionar nuevas formas de la sal bisulfato de atazanavir y proceso para su preparación.

Solución: Proceso para obtener la sal de bisulfato de atazanavir Forma A y Configuración C. Nuevas formas del bisulfato de atazanavir que incluyen

Configuración C y Forma E3. Formulaciones que contienen dichas formas cristalinas.

La Clasificación Internacional de Patentes (IPC) es: CO7 C 231/02 y A61K 31/44.

**Excepciones a la Patentabilidad (Art 27 D 486 literal d)**

La reivindicación 40 reclama un tratamiento de enfermedades originadas por retrovirus, lo que constituye un método de patentabilidad, debe entonces ser retirada del capítulo.

**Análisis de la Solicitud de Patente**

**Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)**

Claridad y concisión:

El juego de reivindicaciones no muestra términos adecuados para definir la materia reclamada, como el caso del término "material de configuración" y "aproximadamente". Se sugiere revisar los términos que definen el compuesto reclamado y ajustar la redacción de manera que las características de la materia reclamada se definan claramente.

Por otro lado, existen reivindicaciones que reclaman un compuesto caracterizándolo por el proceso de obtención como en el caso de la reivindicación 15, dado que las formas cristalinas de un compuesto deben ser definidas inequívocamente por los datos obtenidos de ensayos como DSC, difracción de rayos X o por análisis térmico gravimétrico se requiere al solicitante retirar las reivindicaciones que no definen las formas cristalinas conforme a mencionados datos.

En el caso de reivindicaciones como la 23, se hace referencia a figuras que presentan el resultado de ensayos como DSC o PDRX, se requiere al solicitante a reclamar el compuesto pertinentemente mencionando los datos del cristal de lo identifican y no haciendo referencia a una figura.

La reivindicación 14 depende de una muy posterior, reivindicación 24, lo cual crea una falsa dependencia.

**Análisis de la(s) Oposición(es) (Art 43 D 486)**

Argumentaciones de la Oposición:

El abogado JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR, actuando como apoderado de las sociedades TECNOQUIMICAS S.A. y LAFRANCOL S.A. fundamenta las oposiciones radicadas el 14.Mz.2008 diciendo que:

- D1 (US5.849.911; 15-12-1998) revela compuestos del tipo azahexano inhibidores de la proteasa HIV entre los que se encuentra azatanavir luego de todas las sustituciones pertinentes.
- D1 revela sales que se pueden formar con los compuestos derivados de azahexano (col.4 y 30)

- D1 NO revela sal bisulfato de atazanavir, ni el cristal A de Bisulfato de atazanavir.
- Este compuesto forma sales con ácido sulfúrico.
- Que los compuestos mencionados por D1 son capaces de estar en forma de hidratos o cristales.
- Que la persona medianamente versada en la materia esta en capacidad de generar la sal de bisulfato o cualquier otra que permita mejorar las características de solubilidad del atazanavir o de cualquier otro fármaco y la forma mas adecuada del mismo ya sea forma cristalina polimorfa o amorfa.
- D2 (US6.087.383; 11.06.2000) revela la sal cristalina de bisulfato del compuesto de fórmula II, que corresponde a atazanavir y tiene una inesperada alta solubilidad/tasa de disolución y es biodisponible por vía oral con respecto a su forma base.
- Que lo anterior demuestra que la sal de bisulfato de atazanavir pertenece al estado del arte
- Que la sal en esta forma cristalina o es más que una característica física del compuesto
- Que no se especifica si es la forma A o la configuración C
- Que es clara la previa existencia de formas cristalinas de la sal bisulfato de Atazanavir, lo que demuestra la carencia de nivel inventivo de la solicitud.
- Que el proceso presentado por D1 y por la presente solicitud de patente permiten la obtención de los mismos compuestos, pero el acá reivindicado carece de ventajas técnicas significativas frente al arte anterior.

#### Respuestas del Solicitante:

El solicitante responde a las oposiciones mediante memoria radicado el 10.Nov.2008 diciendo que:

- D1 se cita en la descripción como antecedente y sus enseñanzas se excluyen en la invención reclamada ya que D1 no soluciona el problema técnico planteado.
- D1 y D2 no revelan procesos para la preparación de bisulfato de atazanavir y cada configuración como son reclamados en la presente solicitud.
- D1 divulga sales pero no indica procesos como el que se reclama en la presente solicitud, ni la formación a partir de este de una sal bisulfato.
- D2 revela la sal de bisulfato de atazanavir pero no sugiere el proceso reclamado ni ninguna de las sales cristalinas específicas.
- D2 revela ejemplos de procesos para la obtención de sales y sus etapas y condiciones que distan de los acá reclamados.
- Para el técnico versado en la materia no habría motivación para buscar etapas y condiciones como las reclamadas en ausencia de premisas que lo condujeran a las mismas.

#### Respuesta del Examinador Técnico:

Se considera que efectivamente D1 presenta un método para preparar compuestos similares a los acá reclamados aunque falla al revelar la sal bisulfato.

Por su lado, D2 revela dicha sal resaltando su solubilidad, disolución y biodisponibilidad inesperadamente mejoradas; sugiere además que existen diferentes formas cristalinas de una sal que pueden afectar el comportamiento del activo en términos fisicoquímicos y farmacocinéticos.

Se considerará D2 para realizar el análisis de patentabilidad de la solicitud en estudio.

**Determinación del Estado de la Técnica**

El Estado de la Técnica se determinó con base en la fecha de presentación 04/05/2004 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

| Item | Documento                                                                                      | Título                                   | Fecha de Publicación |
|------|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------|
| D2   | US6.087.383                                                                                    | Bisulfate salt of HIV protease inhibitor | 11.06.2000           |
| D3   | Farmacia práctica Remington Ed. 17.<br>Editorial Médica Panamericana.<br>Cp.83. Preformulación | Polimorfismo<br>(Páginas 2226-2231).     | 1990                 |

**Análisis de Patentabilidad (Art 14 D486)**

**Nivel Inventivo (Art18 D486)**

La reivindicación 1 presenta: “Un proceso para preparar bisulfato de atazanavir en la forma de cristales de forma A, caracterizado por que comprende hacer reaccionar una solución de base libre de atazanavir en un solvente orgánico, en la cual la sal de bisulfato ... (f.121)”

D2 revela la sal cristalina de bisulfato de atazanavir (resumen), sal que en su endoterma DSC muestra un inicio de pico aproximadamente en 165, 6 °C, lo que indica la posible presencia de la forma A. Sugiere que los cristales de esta sal pueden adoptar diferente forma estructural, lo que puede ser determinado por métodos como DSC (párrafo 18).

En cuanto al proceso de obtención, D2 revela la preparación de la sal bisulfato de etanol, con un rendimiento de 88.4% (párrafo 26); de acetona, con un rendimiento de 92% (párrafo 28); y de isopropanol el cual mostró 90% de rendimiento (párrafo 28). Sugiere un cambio de los solventes empleados conduce a la obtención de cristales que difieren en el patrón de difracción de rayos X del compuesto, además revela que los diferentes materiales cristalinos poseen características fisicoquímicas diferentes entre sí (párrafo 32).

La solicitud se diferencia de D2 en el proceso de obtención específica de cristales con forma E3 y configuración C a partir de cristales de forma A, así como también el rendimiento del proceso (74.3%, f. 115).

El Efecto Técnico que logra la diferencia no es inesperado, dado que es conocido que el cambio en los solventes conduce a la obtención de un cristal con

características diferentes al original. Por otro lado, el proceso de la anterioridad muestra un rendimiento mayor al obtener la sal usando etanol como solvente.

El Problema Técnico Objetivo de esta solicitud es proveer un proceso para obtener formas alternativas de la sal cristalina de bisulfato de atazanavir.

D3 revela que en la preformulación de composiciones farmacéuticas es un paso esencial la obtención e identificación de polimorfos del compuesto en cuestión. Así mismo revela que la variación del solvente de recristalización, velocidad de cristalización y de enfriamiento, la temperatura, agitación y presión entre otros conduce a la obtención diferentes formas cristalinas de una misma molécula con propiedades físicas y fisicoquímicas diferentes (p.138-145).

En ese orden de ideas, la presente solicitud reclama un proceso de obtención de una estructura cristalina al cual el experto en la materia habría sido capaz de llegar a partir de los conocimientos revelados por D2 y D3, en tanto D2 ya presentaba procesos para la obtención del cristal a partir de etanol, acetona e isopropanol.

Por su lado, D3 ya revelaba que el cambio en ciertos factores fisicoquímicos durante el proceso conduciría a la obtención de un material cristalino con una estructura diferente.

Otro aspecto a considerar es el rendimiento de la obtención de la sal, D2 presenta rendimientos mayores que los acá reclamados.

Por otro lado, la presente solicitud reclama un estado cristalino de la sal bisulfato de atazanavir que se deriva de la naturaleza del estado sólido de la misma, propiedad de la sal de bisulfato atazanavir que ya había sido revelada por D2. Como se explica anteriormente, D2 revela la capacidad de cristalizar de esta sal y las propiedades de este núcleo estructural.

Al tener en cuenta los factores anteriores, no es posible reconocer el nivel inventivo para el proceso ni para las formas cristalinas reclamadas a lo largo del capítulo reivindicatorios ya que el experto en la materia al considerar las enseñanzas y sugerencias de D3 habría modificado el proceso de recristalización considerado en D2 para la obtención de nuevos cristales alternativos de la sal de bisulfato de atazanavir.

Se concluye que la presente solicitud carece de nivel inventivo.

**Conclusión**

Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud se encuentran afectados así:

| Nº | Documento                                                                                      | Reivindicaciones afectadas | Requisito que afecta |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------|
| D2 | US6.087.383                                                                                    | 1-39                       | Nivel Inventivo      |
| D3 | Farmacia práctica Remington Ed. 17.<br>Editorial Médica Panamericana.<br>Cp.76. Preformulación | 1-39                       | Nivel Inventivo      |