

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 40751

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/07-110393

EI SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 26 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 19 octubre de 2007, con el N° 07-110393-00000-0000, por la sociedad Eisai R&D Management CO., LTD., a través de apoderado, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "SALES DE MONO-LISINA DE COMPUESTOS DE AZOL", que corresponde a la solicitud internacional PCT/JP2006/309435 del 01 de mayo de 2006.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 593 del 27 de junio de 2008, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 0066 y notificado por fijación en lista el 05 de enero de 2012 se requirió a la solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico visibles a folios 345 a 354 del cuaderno administrativo, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión, para la concesión de la patente.

CUARTO: Que la solicitante mediante escrito radicado bajo el N° 07-110393-00008-0000 del 14 de mayo de 2012, respondió oportunamente el requerimiento formulado, y presentó nuevas reivindicaciones 1 a 15 (Fls. 363 a 369) que reemplazan las originalmente presentadas, atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo. Se aceptó el nuevo capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

QUINTO: Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina *"Los países miembros 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 reivindicaciones 1 a 15 contenidas en los folios 363 a 369, no cumplen con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

6.1. Objeto de la invención

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de suministrar compuestos de azol con propiedades mejoradas de solubilidad, higroscopicidad y estabilidad útiles para tratar infecciones fúngicas sistémicas. Para resolver este problema técnico la solicitud en

Página 1 de 8

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 40751

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/07-110393

estudio proporciona una sal de monolisina de dihidrogenofosfato de ((2R,3R)-3-(4-(4-cianofenil)tiazol-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-iloxi)metilo, composiciones que los contienen y un procedimiento para prepararlos.

6.2. Determinación del estado de la técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad invocada, es decir, el 03 de mayo de 2005.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO01/52852	Water soluble prodrugs of azole compounds	26-07-2001
D2	Berge, S. Journal of pharmaceutical Science, Págs. 02 - 20	Pharmaceutical Salts	01-1977

El documento D¹ divulga compuestos derivados de triazol utilizados en el tratamiento de infecciones sistémicas fúngicas para administración parenteral y oral (Pág. 1, renglones 7 – 9).

El documento D2 (Fls. 342 a 346) realiza una revisión sobre aspectos físicos, químicos y farmacéuticos relacionados con la utilización de compuestos con actividad terapéutica en sus formas de sales farmacéuticamente aceptables.

6.3. 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"*.

En el presente caso, los compuestos reclamados en la solicitud no tienen nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 se refiere a: "sal de monolisina de un compuesto de formula (I) o un solvato de la misma

1 [http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=worldwide.espacenet.com&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20010726&CC=WO&NR=0152852A1&KC=A1)

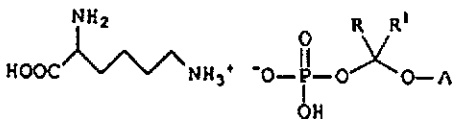
DB=worldwide.espacenet.com&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20010726&CC=WO&NR=0152852A1&KC=A1

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 40751

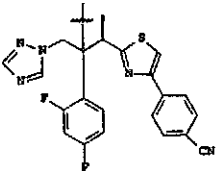
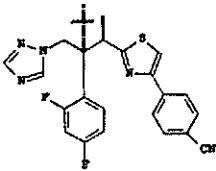
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/07-110393



en la cual cada uno de R y R¹ es un hidrógeno o alquilo (C₁-C₆); y A se selecciona del grupo constituido por(…)"(Fl. 363).

La tabla siguiente presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 1, y las reveladas en los documentos D1 y D2, que representan el estado de la técnica:

Características esenciales		D1	D2
Sal de monolisina de estructura (I) o solvato de la misma		Sal de monolisina de estructura (I)	Enseña que las propiedades de compuestos con actividad terapéutica se pueden modificar y optimizar con la utilización de sales.
R y R ¹	hidrógeno	hidrógeno	
A			

Como se dijo anteriormente, los documentos D1 y D2 son considerados el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque:

El documento D1 divulga el compuesto de fórmula (I) cuando R y R₁ corresponden a hidrógeno y A corresponde a la primera opción en forma de sal de bis-lisina (Pág. 26, ejemplo 3).

El documento D2 enseña que la formación de sales es una práctica utilizada en la industria farmacéutica con el objetivo de modificar y optimizar propiedades de compuestos con actividad terapéutica (Pág. 2, Fl. 342, ambas columnas). Asimismo, el documento enseña la lisina como un potencial agente formador de sales (Pág. 6, Fl. 346, tabla III).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el compuesto de D1 consiste en que el compuesto de fórmula (I) reclamado está en forma de sal monolisina. Sin embargo,

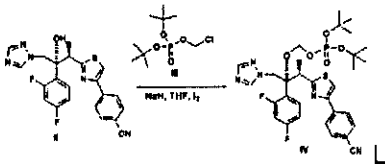
REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 40751
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/07-110393

- a) Hacer reaccionar un compuesto de fórmula B con un compuesto de fórmula III'. En donde Pr de la fórmula III' representa un grupo protector hidroxilo; donde dicha reacción se efectúa en un solvente orgánico inerte seleccionado del grupo que consiste de tetrahidrofurano, metil-tetrahidrofurano, metil t-butiléter, dietiléter y dimetilacetamida en presencia de una base seleccionada del grupo que consiste en hidruro de sodio, hidruro de potasio, amida de sodio , t-butóxido de sodio, t-butóxido de potasio, bis(trimetilsilil)amida de sodio, bis(trimetilsilil)amida de potasio y combinaciones de los mismos a una temperatura cerca de 25°C a 50°C para formar un primer compuesto intermedio de fórmula IV'.
- b) Eliminar los grupos protectores de la fórmula IV' con un disolvente orgánico para formar un segundo compuesto intermedio de fórmula V'
- c) Hacer reaccionar dicho segundo compuesto intermedio de fórmula V' con lisina en al menos un solvente seleccionado del grupo que consiste de cloruro de metileno, dicloroetano, metilbenceno y trifluorometilbenceno a un pH en el intervalo 4,2-5,5 para producir dicha sal de mono-lisina (Fls. 364 a 366).

La tabla siguiente presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 3, y las reveladas en los documentos D1 y D2, que representan el estado de la técnica:

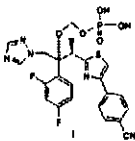
Características esenciales	D1	D2
Proceso de preparación de una sal monolisina soluble en agua	Proceso de preparación de una sal bis-lisina soluble en agua	Preparación de sales farmacéuticas.
Reacción entre compuesto B y compuesto III para producir IV' (Fl. 364), en un solvente orgánico inerte seleccionado del grupo que consiste tetrahidrofurano, metil-tetrahidrofurano, metil t-butileter, dietileter y dimetilacetamida en presencia de una base seleccionada del grupo que consiste en hidruro de sodio, hidruro de potasio, amida de sodio, t-butóxido de sodio, t-butóxido de potasio, bis(trimetilsilil)amida de sodio, bis(trimetilsilil)amida de potasio y combinaciones de los mismos a una temperatura de aproximadamente 25°C a 50°C. En donde Pr representa un grupo protector t-butilo	 levada a 41°C (Pág. 25, renglones 1 – 4)	No se menciona
Eliminar los grupos protectores de la formula IV' con un disolvente orgánico para formar un segundo compuesto intermedio de formula V (Fl. 366).	A partir del paso anterior, y en presencia de ácido trifluoro acético se obtiene	No se menciona

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 40751

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/07-110393

	 (Pág. 25, renglones 12 – 15)	
Hacer reaccionar compuesto de formula V con lisina en un solvente seleccionado del grupo que consiste en cloruro de metileno, dicloroetano, metilbenceno y trifluorometilbenceno a un pH comprendido en el intervalo 4,2-5,5 para producir dicha sal de mono-lisina	Se pone en metanol y se hace reaccionar con lisina a 60°C por 4.5h. Se filtra y se cristaliza la sal bis-lisina con etanol (Pág. 26, ejemplo 3)	Enseña que las sales se forman por una reacción ácido-base que envuelve una reacción de neutralización (Pág. 3, Fl. 343, ambas columnas)

Como se dijo anteriormente, los documentos D1 y D2 son considerados el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 3 porque:

El documento D1 divulga un proceso de fabricación de la sal bis-lisina del compuesto (2R-3R)-3-[4-(4-cianofenil)tiazol-2-il]-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-[(dihidrógeno fosfonoxi)metoxi]butano (Págs. 25 y 26, ejemplo 3)

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 3, y el proceso descrito en el documento D1, consiste en que en la invención el tercer paso del proceso es una reacción con lisina en un disolvente seleccionado del grupo que consiste en cloruro de metileno, dicloroetano, metilbenceno y trifluorometilbenceno a un pH comprendido en el intervalo entre: 4,2-5,5.

El efecto que logra la reacción con lisina en un disolvente seleccionado del grupo cloruro de metileno, dicloroetano, metilbenceno y trifluorometilbenceno a un pH comprendido en el intervalo entre 4,2-5,5 es que se obtiene la sal monolisina del compuesto.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "cómo modificar el proceso conocido en D1 para obtener la sal monolisina del compuesto 2R-3R)-3-[4-(4-cianofenil)tiazol-2-il]-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-[(dihidrógeno fosfonoxi)metoxi]butano?".

Sin embargo, el documento D3 enseña que las reacciones de formación de sales involucran reacciones de neutralización y es del conocimiento de una persona medianamente versada en la materia que las reacciones de formación de sales involucran reacciones de disociación en donde la fracción de especie disociada es función del pK y pH, como medida de la concentración de protones en el medio. (Stahl, H. Handbook of pharmaceutical salts, Págs. 10 y 11, Fls. 347 y 348)

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 40751

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/07-110393

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia tendría una expectativa razonable de éxito en tener un procedimiento de obtención de la sal monolisina del compuesto 2R-3R)-3-[4-(4-cianofenil)tiazol-2-il]-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-[(dihidrógeno fosfonoxi)metoxi]butano al conocer el procedimiento de D1 y realizar un cálculo estequiométrico de acuerdo con una reacción ácido base, incluyendo la concentración de protones en el medio y expresado como pH, que le permita tener la sal monolisina del compuesto en mención, llegando así al objeto de la reivindicación 3 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Por su parte, las reivindicaciones dependientes 4 a 6 no mencionan características adicionales y por lo tanto se considera que tales reivindicaciones tampoco tienen nivel inventivo.

La reivindicación 7 consiste en un proceso de preparación de un solvato soluble en agua de una sal monolisina que comprende los pasos a) a c) del proceso de la reivindicación 3 con el paso adicional d) que comprende:

- d) Cristalizar dicha sal de mono-lisina en un disolvente para producir solvato de dicha sal mono-lisina

Sin embargo, esta operación adicional no proporciona algún efecto técnico inesperado, y considerando que el documento D1 enseña la posibilidad de generación de solvatos o pseudopolimorfos del compuesto 2R-3R)-3-[4-(4-cianofenil)tiazol-2-il]-2-(2,4-difluorofenil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-[(dihidrógeno fosfonoxi)metoxi]butano y sus sales farmacéuticamente aceptables, entre las cuales se encuentra la sal monolisina (Pág. 10, renglones 8 - 21; Pág. 11, renglón 1), por lo tanto, tampoco cumple con el requisito de nivel inventivo.

Igualmente, las reivindicaciones dependientes 8 y 9 no mencionan características adicionales y por lo tanto se considera que tales reivindicaciones tampoco tienen nivel inventivo.

La reivindicación 10 reclama la misma materia de la reivindicación 1 y por lo tanto, no es considerada inventiva. Asimismo, las reivindicaciones dependientes 11 a 15 no mencionan características adicionales y por lo tanto se considera que tales reivindicaciones tampoco tienen nivel inventivo.

Es oportuno aclarar que el análisis de patentabilidad reconoce el efecto en la higroscopicidad tal como el solicitante lo señala en los folios 358 a 362. Sin embargo, a partir de las enseñanzas del documentos D1 y D2, el técnico medio versado en la materia tendría una motivación razonable en desarrollar la sal monolisina del compuesto de fórmula (I) con el objetivo de encontrar buenas propiedades de estabilidad, que tal como lo afirma el solicitante, es importante en la aplicación farmacéutica de un compuesto con actividad terapéutica.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 40751

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/07-110393

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

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada "SALES DE MONO-LISINA DE COMPUESTOS DE AZOL".

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución al doctor Juan Pablo Cadena Sarmiento, en su calidad de apoderado de Eisai R&D Management CO., LTD., o a quien haga sus veces, entregándole copia de la misma y advirtiéndole 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 cinco 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE
Dada en Bogotá D.C., el 28 Jun 2012

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


JOSE MIGUEL DE LA CALLE RESTREPO

Doctor
JUAN PABLO CADENA SARMIENTO
Calle 70 A No 4 – 41, Piso 4.
Bogotá D.C.

Elaboró: Maria Del Pilar Obando Patiño ✓
Revisó: Consuelo Leguizamon Leguizamon ✓
Revisó: Andres Casas Santofimio ✓
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez ✓
Aprobó: Jose Luis Londoño Fernandez ✓