

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 10861

Ref. Expediente N° 14014339

Señor(a)
REPROS THERAPEUTICS INC
notificaciones@clarkemodet.com.co

Asunto: PATENTE DE INVENCIÓN - PCT

Patente de Invención		Patente de Modelo de Utilidad			
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)		Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/US2012/049451				
Fecha de Presentación Internacional	3 de agosto de 2012				

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:

1. Documentos estudiados

Descripción	14-014339-00000-0000	24 de enero de 2014
Reivindicaciones:	14-014339-00000-0000	24 de enero de 2014
	14-014339-00003-0000	25 de marzo de 2015
	14-014339-00007-0000	19 de noviembre de 2015
Dibujos:	14-014339-00000-0000	24 de enero de 2014
Prioridad:	País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Número: 61/515.278 Fecha: 4 de agosto de 2011	

2. Análisis de la Prioridad

Oficio N° 10861

Ref. Expediente N° 14014339

Se acepta la reivindicación de prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido y el contenido técnico de esta solicitud corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Modificaciones presentadas (Art. 34 D 486 y Art. 19, 22 y 34 PCT)

Se aceptan las modificaciones presentadas bajo radicado No. 14-014339-00007-0000 el 19 de noviembre de 2015, comoquiera que se ajustan a las prescripciones contenidas en el reglamento del PCT y en el Art 34 de la Decisión 486.

4. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 3 del capítulo reivindicatorio (Radicado No. 14-014339-00007-0000).

Título de la solicitud: "METABOLITOS DE TRANS-CLOMIFENO Y USOS DE LOS MISMOS".

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar compuestos que actúen como moduladores del receptor de estrógeno relacionado con tamoxifeno, para el tratamiento de trastornos como hipogonadismo secundario en hombres e inducción de la ovulación en mujeres anovulatorias.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona metabolitos de trans-clomifeno y composiciones que los comprenden.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K31/138, A61P3/06 y C07C 217/18.

5. De la Solicitud de la Patente

Título

El título de la solicitud no es adecuado, dado que hace referencia a materia no patentable como lo son los usos. Se sugiere modificar el título eliminando la referencia a materia no patentable.

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

1. La reivindicación 1 no es concisa y no se encuentra soportada por la descripción, toda vez que la expresión "*sal farmacéuticamente aceptable del mismo*" es general y ambigua y se refiere a un sin número de compuestos que no se encuentran

Oficio N° 10861

Ref. Expediente N° 14014339

soportados en la descripción en donde no se demuestra el desarrollo de compuestos pertenecientes a esta modalidad. Se sugiere limitar la materia reclamada a los compuestos sintetizados y probados, es decir aquellos que se encuentran debidamente soportados.

2. La reivindicación 2 no es clara porque:
 - No define las características técnicas esenciales de una composición farmacéutica, las cuales son sus ingredientes y proporciones. Se sugiere especificar estas características.
 - Emplea expresiones ambiguas como “*uno o más*” y “*portador farmacéuticamente aceptable*” que no permiten comprender el alcance de la materia reclamada. Se sugiere eliminar dichas expresiones y reemplazarlas por rangos concretos y términos precisos.
3. La reivindicación 3 no es clara porque
 - Se refiere a “*el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de conformidad con la reivindicación 2*”, sin embargo la reivindicación 2 se refiere a una composición farmacéutica.
 - Si bien la descripción menciona la sal de citrato como modalidad preferida, no se demuestra sus métodos de obtención, por lo que no se considera como adecuadamente soportada por el capítulo descriptivo.

Se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes.

Descripción (Art. 28 y 29 D 486)

La descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que el la persona del oficio normalmente versada en la materia pueda ejecutarla ó reproducirla, si bien se mencionan los compuestos reclamados, no se presenta ninguna información concerniente a la síntesis química de los mismos, toda vez que la descripción únicamente menciona que se obtienen como productos de la acción catalítica de enzimas CYP2D6, CYP2B6, CYP3A4, CYP3A5 (Págs. 9-13).

De esta forma no se presentan datos relacionados con métodos para la obtención de los compuestos reclamados, por lo que la persona del oficio normalmente versada en la materia no cuenta con la información necesaria para comprender la mejor forma de llevar a cabo la invención.

Se aclara a la solicitante que en ausencia de la información concerniente a la síntesis de los compuestos reclamados, no es posible comprender si mismos son producto de un proceso de síntesis química o del metabolismo de un organismo tal como se encuentra en la naturaleza.

Por otra parte, debido que el ejemplo 1 (Págs. 22-31) se limita a la caracterizar los compuestos ensayados de acuerdo a su fórmula condensada, no es posible para la persona del oficio normalmente versada en la materia comprender si existe un efecto técnico asociado a la estructura de los compuestos reclamados.

Oficio N° 10861

Ref. Expediente N° 14014339

Adicionalmente se le recuerda a la solicitante que el uso de marcas registradas no es admisible, toda vez que la marca de un producto comercial puede mantenerse aun cuando la composición de este cambie.

Se requiere a la solicitante hacer las aclaraciones necesarias.

6. 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: 4 de agosto de 2011, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D2	Art. 1*	“Clomiphene Analogs with Activity In Vitro and In Vivo against Human Breast Cancer Cells”	01/Marzo/1998
D3	Art. 2**	“Phenolic Metabolites of Clomiphene: [(E,Z)-2-[4-(1,2-Diphenyl-2-chlorovinyl)phenoxyethyl]diethylamine. Preparation, Electrophilicity, and Effects in MCF 7 Breast Cancer Cells”	Enero/1989
D4	Art. 3***	“Biotransformation of the Antiestrogen Clomiphene to Chemically Reactive Metabolites in the Immature Female Rat”	01/Agosto/1987
D5	Art. 4****	“A mass spectrometric approach for the study of the metabolism of clomiphene, tamoxifen and toremifene by liquid chromatography time-of-flight spectroscopy”	01/Agosto/2008

El documento D2¹ divulga compuestos análogos de clomifeno con sustituciones en los anillos α' y β que presentan actividad anti-proliferativa contra células de cáncer de mama (Resumen).

El documento D3² enseña metabolitos hidroxilados de clomifeno y sus interacciones con el receptor de estrógeno (ER) y sus potencias antiproliferativas (Pág. 193, Col. 1).

1 Clomiphene Analogs with Activity *In Vitro* and *In Vivo* against Human Breast Cancer Cells. Baumann *et al.* *Biochemical Pharmacology*, 1998, Vol. 55, No 6, Págs. 841–851. Disponible en línea en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006295297005741>.

2 Phenolic Metabolites of Clomiphene: [(E,Z)-2-[4-(1,2-Diphenyl-2-chlorovinyl)phenoxyethyl]diethylamine. Preparation, Electrophilicity, and Effects in MCF 7 Breast Cancer Cells. Ruenitz *et al.* *Journal of Medicinal Chemistry*, 1989, Vol. 32, No. 1. Págs. 192-197. Disponible en línea en: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jm00121a035>.

Oficio N° 10861

Ref. Expediente N° 14014339

El documento D4³ enseña metabolitos de clomifeno útiles para el tratamiento de cáncer de seno (Pág. 4015, Resumen).

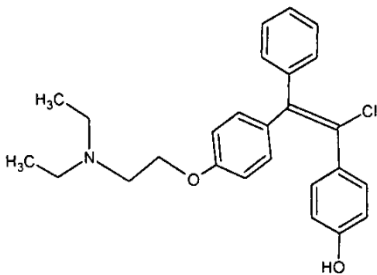
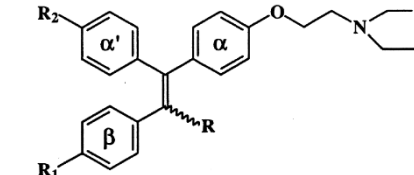
El documento D5⁴ divulga la utilización de la cromatografía líquida acoplada a la espectrometría de masas para la detección y la caracterización de metabolitos en muestras biológicas con propósito del control anti doping (Pág. 171, Resumen).

7. Examen de Patentabilidad (Art. 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 1 consiste en: “*Un compuesto caracterizado porque tiene una fórmula estructural seleccionada del grupo que consiste de: (...)*” (Radicado N°. 14-014339-00007-00000).

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D2
Un compuesto que tiene una formula estructural seleccionada del grupo que consiste de:	Análogos antiproliferativos de clomifeno (Pág. 844, tabla 1)
 Primer compuesto	 dónde R es cloro, R₁ es OH, R₂ es H (Compuesto 16, Pág. 844, tabla 1)

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

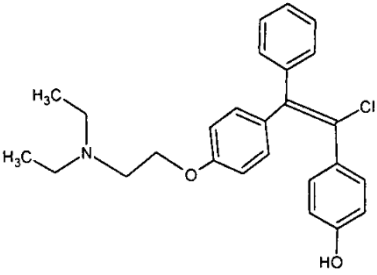
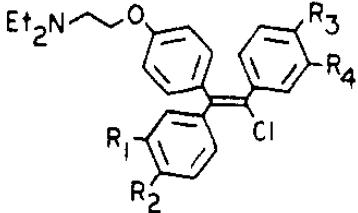
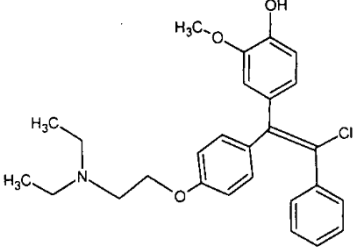
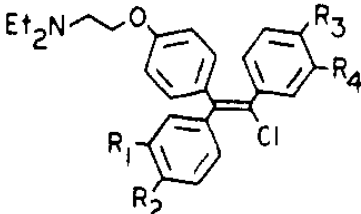
Características esenciales	D3
Un compuesto que tiene una formula estructural seleccionada del grupo que consiste de:	Análogos hidroxilados de clomifeno de fórmula (Pág. 193, Col. 1)

3 Biotransformation of the Antiestrogen Clomiphene to Chemically Reactive Metabolites in the Immature Female Rat. Ruenitz *et al. Cancer Research*, 1987, Vol. 47, No. 15. Págs. 4015-4019. Disponible en línea en: <http://cancerres.aacrjournals.org/content/canres/47/15/4015.full.pdf>.

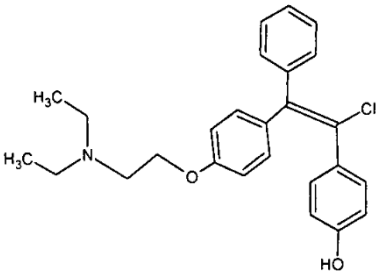
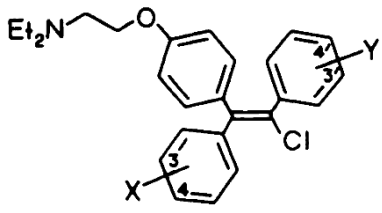
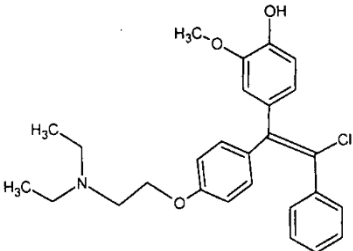
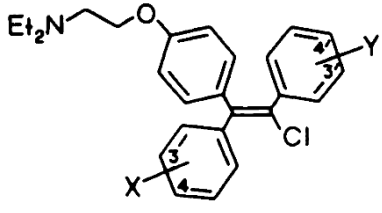
4 A mass spectrometric approach for the study of the metabolism of clomiphene, tamoxifen and toremifene by liquid chromatography time-of-flight spectroscopy. Mazzarino *et al. European Journal of Mass Spectrometry*, 2008, Vol. 14, No. 3. Págs. 171-180. Disponible en línea en: https://www.impublications.com/content/abstract?code=E14_0171.

Oficio N° 10861

Ref. Expediente N° 14014339

 Primer compuesto	 dónde R₃ es OH, R₁, R₂, y R₄ son H (Compuesto 4, Pág. 193, Col. 1)
 Quinto compuesto	 dónde R₂ es OH, R₁ OMe, R₃, y R₄ son H (Compuesto 3, Pág. 193, Col. 1)

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D4
Un compuesto que tiene una formula estructural seleccionada del grupo que consiste de:	Análogos de clomifeno sustituido (Pág. 4016, Fig. 1)
 Primer compuesto	 dónde Y es 4' hidroxí, X es H (Compuesto "4'-HC", Pág. 4016, Fig. 1)
 Quinto compuesto	 dónde Y es H, X es 3-metoxi-4-hidroxí (Compuesto "CG", Pág. 4016, Fig. 1)

De acuerdo con las tablas anteriores, las características esenciales del primer compuesto de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en los documentos D2, D3 y D4 de manera independiente, mientras que el quinto compuesto había sido previamente divulgado en los documentos D3 y D4, por lo

Oficio N° 10861

Ref. Expediente N° 14014339

tanto, la materia reivindicada no es nueva. Es importante mencionar que el documento D2 menciona que los compuestos se encuentran en forma de mezcla, es decir que tanto el isómero Z (cis) como el E (trans) están presentes (Pág. 844, Tabla 1, pie de tabla, “*Isomer configuration*”)

En consecuencia, la reivindicación 1 no es nueva, según lo divulgado en los documentos D2, D3 y D4.

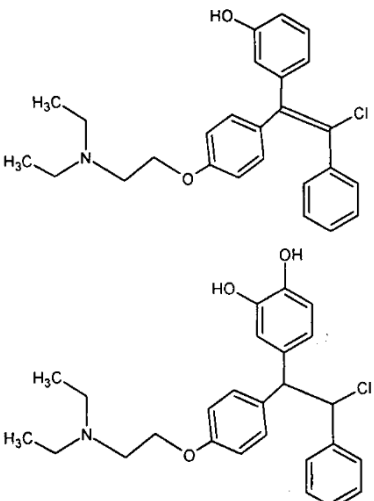
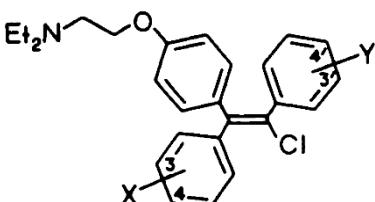
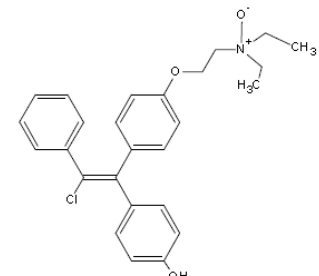
Adicionalmente el documento D2 menciona que el compuesto se encuentra como sal de citrato (Pág. 844, Tabla 1, pie de tabla, “*Compounds are citrate salts*”) y menciona la preparación de soluciones de los análogos ensayados en una solución al 6% de etanol, 4% de Tween 80, 0.8% de NaCl y 0.68mM de ácido cítrico (Pág. 843, Col. 2, “*Antitumor Effects of TPEs*”).

Las reivindicaciones dependientes 2-3 no mencionan alguna característica que haga nuevo al primer compuesto de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no son nuevas.

Nivel Inventivo (Art. 18 D486)

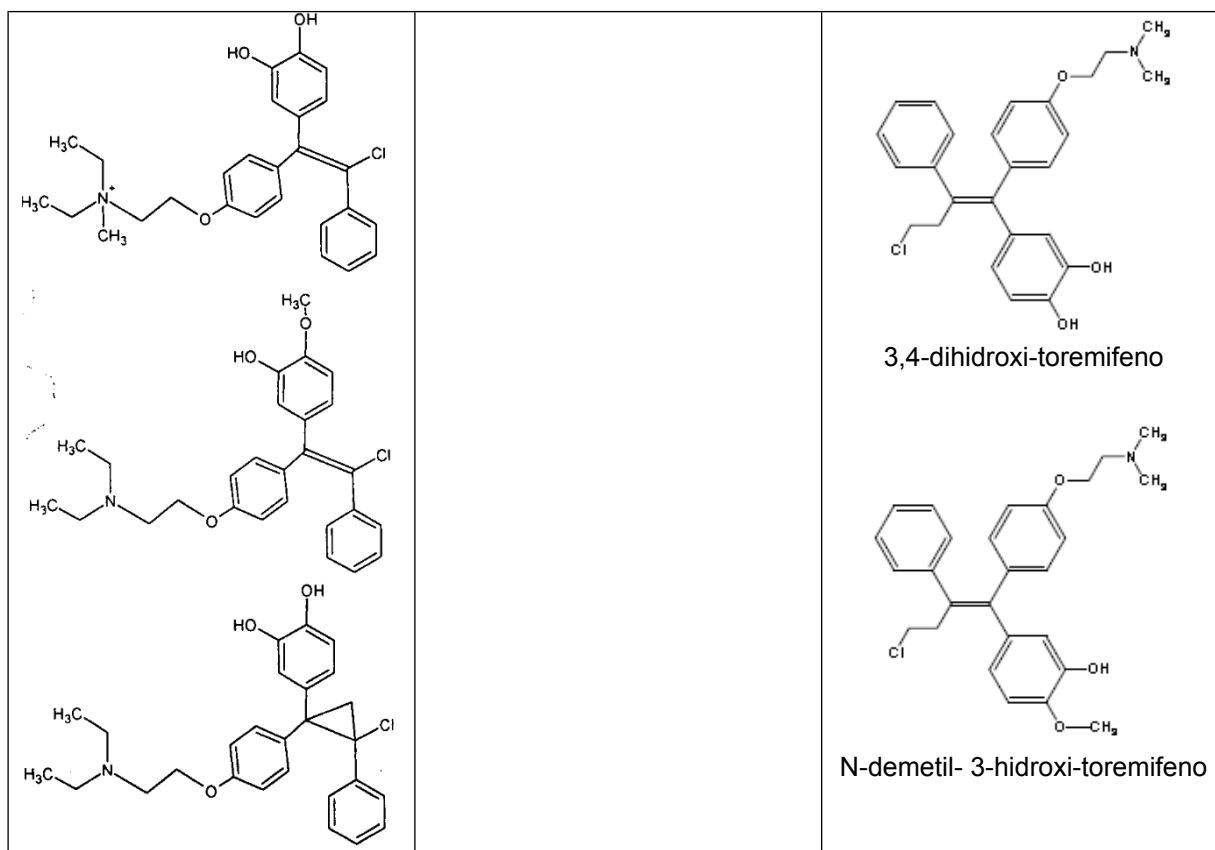
La reivindicación 1 consiste en: “*Un compuesto caracterizado porque tiene una fórmula estructural seleccionada del grupo que consiste de: (...)*” (Radicado N°. 14-014339-00007-00000).

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D4	D5
Un compuesto que tiene una formula estructural seleccionada del grupo que consiste de:	Análogos de clomifeno sustituido (Pág. 4016, Fig. 1)	Metabolitos de clomifeno, toremifeno y tamoxifeno
	 En donde X y Y son: X: -H, 4-Hidroxy, o 3-metoxi-4-hidroxi Y: H, 4'-fluoro, 4'-metoxi, 4'-hidroxi, 3-metoxi-4-hidroxi, 3'-hidroxi-4'-metoxi	 4-hidroxi-clomifeno-N-óxido

Oficio N° 10861

Ref. Expediente N° 14014339



El documento D4 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga metabolitos de clomifeno, útiles como agentes antiproliferativos (Resumen). Particularmente el documento D4 menciona metabolitos en conformación trans, que se encuentran sustituidos por grupos hidroxilo y alcoxilo sobre los grupos fenilo (Pág. 4016, Fig. 1).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y los compuestos divulgados en el documento D4 consiste en el grupo fenilo en posición cis al átomo de cloro el cual en los compuestos reclamados se encuentra sustituido en posición 3 con un grupo hidroxilo, mientras que los compuestos enseñados en el documento D4 este sustituyente es H o metoxilo (Sustituyente X).

No se evidencia un efecto técnico asociado a la inclusión de un grupo hidroxilo en posición 3 del anillo de fenilo en posición cis al átomo de cloro, toda vez que la solicitud se limita a la evaluación del perfil de metabolitos por partes de hepatocitos de rata, perro, mono y humano, incubados en presencia de Androxal®, donde los resultados se muestran empleando únicamente las formulas condensadas de los compuestos reclamados, por lo tanto no es posible verificar la existencia de un efecto técnico asociado a la estructura de los compuestos reclamados, más aun cuando no se cuenta con datos comparativos que permitan comprender el avance sobre los compuestos del estado de la técnica.

Oficio N° 10861

Ref. Expediente N° 14014339

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo obtener metabolitos alternativos a los divulgados en el documento D4.

Sin embargo, el documento D5 divulga metabolitos de clomifeno, toremifeno y tamoxifeno, entre los cuales se encuentran aquellos que presentan un anillo de fenilo sustituido en posición 3 por un grupo hidroxilo (Pág. 175, Fig. 2).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría un grupo hidroxilo en la posición 3 del anillo de benceno cis al átomo de cloro de acuerdo a lo divulgado en el documento D5, en los compuestos divulgados en el documento D4 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2 y 3 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

Las reivindicaciones 1 - 3 cumplen el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

8. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D2	Art. 1*	1 a 3	Novedad
D3	Art. 2**	1	Novedad
D4	Art. 3***	1	Novedad
		1-3	Nivel inventivo
D5	Art. 4****	1-3	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45, de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento el solicitante llegara a modificar: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presente un nuevo capítulo reivindicatorio, y desee que se realice un nuevo examen de patentabilidad a esta modificación, no deberá pagar la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente a la tasa de examen de patentabilidad. En todo caso, el número de requerimientos por no patentabilidad estará supeditado a que el término del estudio de patentabilidad no sea superior a 18 meses, contados desde la publicación de la solicitud de patente de invención. Adicionalmente, se le recuerda al solicitante que si

Oficio N° 10861

Ref. Expediente N° 14014339

como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones deberá pagar la tasa por reivindicación adicional.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante para los sesenta (60) días.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el Título I, Actuaciones ante la Superintendencia de Industria y Comercio; Capítulo sexto, publicación, comunicación, notificación y ejecutoria de las decisiones de la Superintendencia de Industria y Comercio, informándoles que contra el mismo no procede el recurso de la vía gubernativa.

El anterior requerimiento fue elaborado el 26 de septiembre de 2016.

Atentamente,



DIRECTOR DE NUEVAS CREACIONES (C)

Elaborado: RUTH ANDREA RODRIGUEZ
Revisado: DIEGO ARMANDO GALVIS SANCHEZ
Aprobado: