

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 12216

Ref. Expediente N° 14014339

Por la cual se deniega una Patente de Invención

EL 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 24 de enero de 2014, con el N° 14-014339-00000-0000, por REPROS THERAPEUTICS INC, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "METABOLITOS DE TRANS-CLOMIFENO Y USOS DE LOS MISMOS ", que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2012/049451 del 3 de agosto de 2012.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 686 el 10 de febrero de 2014, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 10861, notificado el 30 de septiembre de 2016, se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentara(n) respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

CUARTO: Que el solicitante mediante escrito radicado bajo el N° 14014339 el 30 de diciembre de 2016, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presenta(n) nueva(s) reivindicación(es) 1 a 2 que reemplaza(n) la(s) originalmente presentada(s), atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo. Sin embargo, no se acepta el nuevo capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que no se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486, toda vez que la solicitud no divulga las tabletas o cápsulas rellenas reivindicadas y la descripción no presenta ningún ejemplo de formulación por lo cual se considera que existe una ampliación del objeto de la solicitud. Lo anterior teniendo en cuenta que aunque la descripción de la solicitud menciona de manera general una variedad de composiciones farmacéuticas sólidas útiles para la administración por vía oral, tales como tabletas "*Las composiciones farmacéuticas o formas farmacéuticas unitarias adecuadas pueden estar en la forma de sólidos, tales como tabletas o cápsulas*

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 12216

Ref. Expediente N° 14014339

rellenas o líquidos tales como soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires o cápsulas rellenas con los mismos, todos para uso oral" (Pág. 20, líneas 24-28), no demuestra el desarrollo o la obtención de composiciones en forma de tableta o capsula rellena de acuerdo a lo reclamado en las reivindicaciones 1 y 2. En consecuencia, se tendrá en cuenta el capítulo reivindicatorio presentado con el radicado No 14-014339-00007-0000 del 19 de noviembre de 2015.

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 en el presente caso la(s) reivindicación(es) 1 a 3 incluida(s) en el radicado bajo el N° 14-014339-00007-0000 del 19 de noviembre de 2015, no cumple(n) los requisitos indicados. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

Objeto de la invención

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.

Determinación del estado de la técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 04 de agosto de 2011, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de la cual se invoca prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró (encontraron) el (los) siguiente(s) documento(s) que anticipa(n) 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-	Enero/1989

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 12216

Ref. Expediente N° 14014339

		chlorovinyl)phenoxyethyl]diethylamine. Preparation, Electrophilicity, and Effects in MCF 7 Breast Cancer Cells”	
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).

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).

Novedad (Art 16 D 486)

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. <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. <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jm00121a035>.

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. <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. https://www.impublications.com/content/abstract?code=E14_0171.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 12216

Ref. Expediente N° 14014339

Según lo dispuesto en el artículo 16 de la Decisión 486: *"Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá 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"*.

En el presente caso, los compuestos reclamados por la solicitud no son nuevos, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 está referida a: *"Un compuesto caracterizado porque tiene una fórmula estructural seleccionada del grupo que consiste de: (...)"* (Ver página 13 del radicado No. 14-014339-00007-00000).

Las siguientes tablas presentan la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 1, y las reveladas en los documentos D2, D3 y D4 que representan el estado de la técnica:

Tabla 1

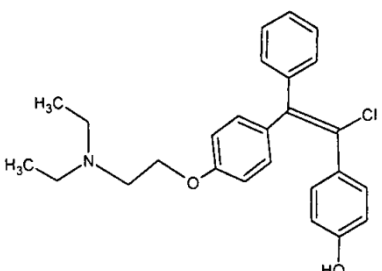
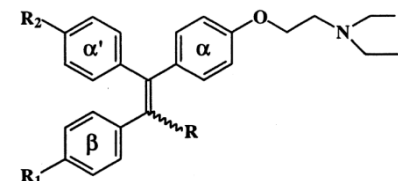
Características esenciales	D2
Un compuesto que tiene una formula estructural seleccionada del grupo que consiste de:	Análogos antiproliferativos de clomifeno (Pág. 844, tabla 1)
 Primer compuesto	 dónde R es cloro, R₁ es OH, R₂ es H (Compuesto 16, Pág. 844, tabla 1)

Tabla 2

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)

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 12216

Ref. Expediente N° 14014339

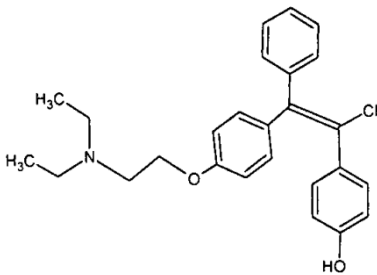
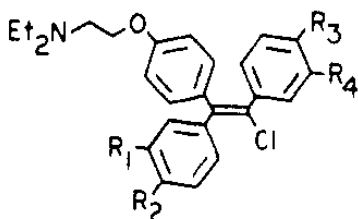
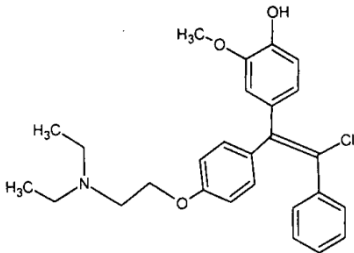
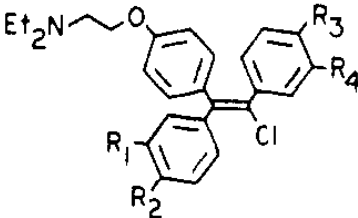
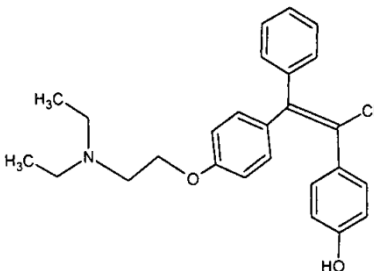
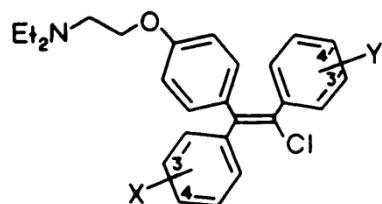
 Primer compuesto	 dónde R₃ es OH, R₁, R₂, y R₄ son H (Compuesto 4, Pág. 193, Col. 1)
 Quinto compuesto	 dónde R₂ es OH, R₁ OMe, R₃, y R₄ son H (Compuesto 3, Pág. 193, Col. 1)

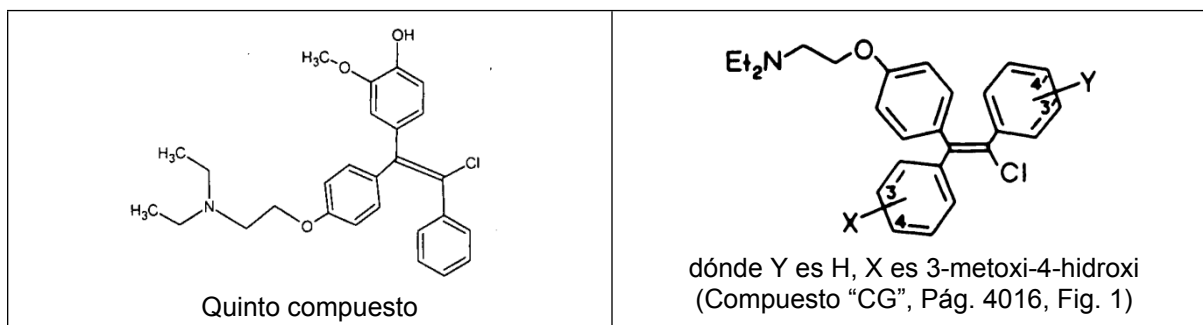
Tabla 3

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)

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 12216

Ref. Expediente N° 14014339



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 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, los compuestos 1 y 5 de la reivindicación 1 no son nuevos, 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 y quinto compuesto de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no son nuevas.

Examen de Patentabilidad (Art. 14 D486)

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*".

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

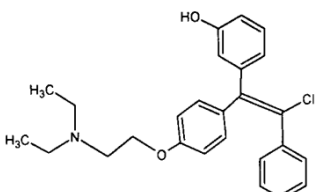
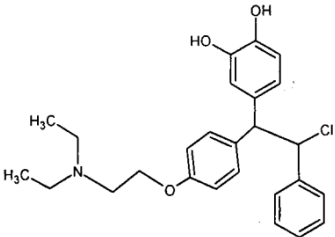
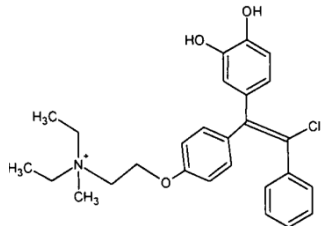
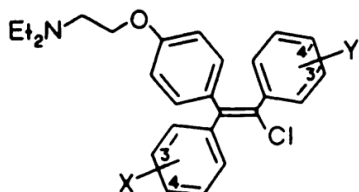
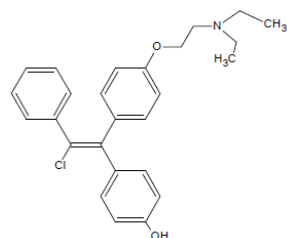
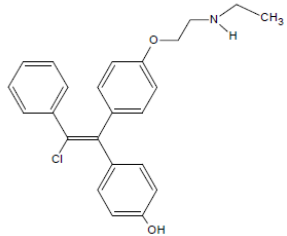
Resolución N° 12216

Ref. Expediente N° 14014339

En el presente caso, los compuestos reclamados por la solicitud no tienen nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 se refiere a: *“Un compuesto caracterizado porque tiene una fórmula estructural seleccionada del grupo que consiste de: (...)”* (Ver página 13 del radicado No. 14-014339-00007-00000).

La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 1, y las reveladas en el documento D4 y D5 que representan el estado de la técnica:

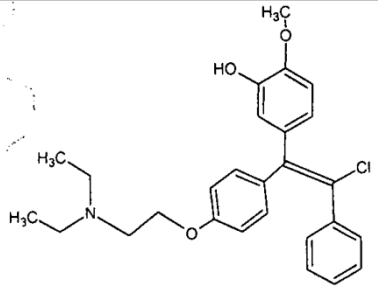
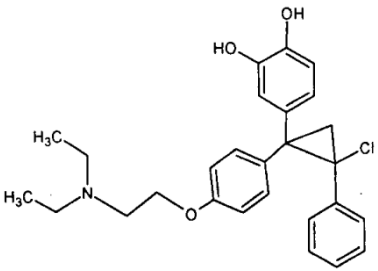
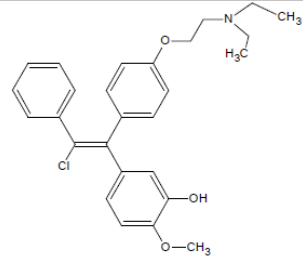
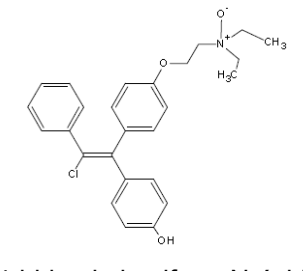
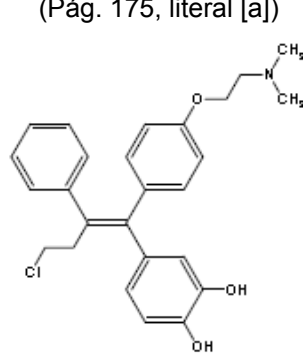
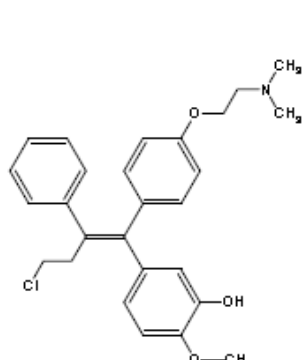
Tabla 4

Características esenciales	D4	D5
Un compuesto que tiene una fórmula estructural seleccionada del grupo que consiste de:	Análogos de clomifeno sustituido (Pág. 4016, Fig. 1)	Metabolitos de clomifeno, toremifeno y tamoxifeno
 Segundo compuesto  Tercer compuesto  Cuarto compuesto	 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-hidroxiclomifeno  N-desetil-4-hidroxiclomifeno

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 12216

Ref. Expediente N° 14014339

 Sexto compuesto  Séptimo compuesto		 3-hidroxi-4metoxiclomifeo  4-hidroxi-clomifeno-N-óxido (Pág. 175, literal [a])  3,4-dihidroxi-toremifeno  N-demetil- 3-hidroxi-toremifeno
--	--	---

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 12216

Ref. Expediente N° 14014339

El documento D4 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en los compuestos 2, 3, 4, 6 y 7 de 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 los compuestos 2, 3, 4, 6 y 7 de 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 fórmulas 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.

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.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 12216

Ref. Expediente N° 14014339

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).

Es oportuno aclarar que, contrario a lo afirmado por la solicitante, la resolución 32905 del 31 de mayo de 2016, la cual resuelve el recurso de reposición presentado por el solicitante, no establece la novedad del compuesto frente al documento D2 toda vez que en ella se menciona que *“Como se indicó en la Resolución impugnada, dicha sustancia es conocida y forma parte del estado de la técnica, divulgado en el documento D2”*. De esta forma la revocatoria se da debido a que se consideró que el Despacho no se había pronunciado respecto a la patentabilidad de los demás compuestos, estos son los compuestos 2-7 de la reivindicación 1.

En referencia al argumento de la solicitante, según el cual ninguno de los metabolitos de la reivindicación 1 se describe en el documento D2, puesto que el compuesto 16 de dicho documento corresponde a una mezcla isomérica, al respecto esta Oficina se permite reiterar al solicitante que se considera que en una mezcla de isómeros tanto el isómero Z (cis) como el E (trans) están presentes, por lo que el primer compuesto de la reivindicación 1 sí se encuentra anticipado por el documento D2 (Pág. 844, Tabla 1, compuesto 16, pie de tabla *“ $\neq$ Isomer configuration”*).

En cuanto al documento D3, el solicitante menciona que dicho documento no anticipa el objeto de la solicitud, teniendo en cuenta que enseña una mezcla de isómeros *trans* (E) y *cis* (Z) del compuesto 3-metoxi-4-hidroxi-clomifeno, y no metabolitos de *trans*-clomifeno purificados. Adicionalmente, señala que la pureza de los compuestos reclamados es superior al 95%.

Al respecto, esta Oficina se permite aclarar nuevamente que, una mezcla de isómeros E y Z comprende tanto el isómero *cis* (Z) como el *trans* (Z), por lo que el compuesto 3-metoxi-4-hidroxi-*trans*-clomifeno, sí se encuentra divulgado en el documento D3 (Compuesto 3, Pág. 193, Col. 1). Por otra parte, es importante mencionar que la pureza no se menciona en la reivindicación 1 y no considera una característica técnica de los compuestos reclamados toda vez que esta es resultado del proceso de obtención empleado y no una propiedad intrínseca del compuesto, de esta forma, aunque el documento D3 no mencione la pureza del compuesto, esta no proporciona novedad al compuesto reclamado.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 12216

Ref. Expediente N° 14014339

Por otra parte, el solicitante señala que el documento D4 no enseña los efectos biológicos ni tampoco los usos médicos de compuestos que tengan una pureza de al menos 95%.

Frente a este argumento esta oficina se permite aclarar que como se explicó anteriormente la pureza del compuesto no es una característica que proporcione novedad a los compuestos reclamados. En cuanto al documento D4 y los efectos biológicos de los compuestos, esta oficina se permite aclarar que el documento D4 enseña metabolitos de clomifeno útiles para el tratamiento de cáncer de seno (Pág. 4015, Resumen); si bien este documento no enseña pruebas de la actividad biológica específica de los metabolitos estudiados, la persona del oficio normalmente versada en la materia esperaría que los mismos presentaran actividad de unión al receptor de estrógenos, toda vez que se conoce que el anillo fenólico y la cadena lateral voluminosa determinan la orientación del 4-hidroxitamoxifeno en el sitio de unión de dicho receptor⁵, tal como el solicitante señaló en su escrito de respuesta al examen de fondo presentado el 30 de diciembre de 2016 (Pág. 4).

Finalmente, el solicitante se refiere al documento D5 y señala que no enseña ni sugiere un uso terapéutico de los metabolitos de clomifeno, ya que dicho documento se ocupa de probar la viabilidad de un enfoque de espectrometría de masas para detectar el abuso de SERM por atletas profesionales.

Al respecto esta oficina se permite aclarar que el documento D5 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). Este documento enseña la estructura de metabolitos de clomifeno, tamoxifeno y toremifeno (Fig. 2, Pág. 175), los cuales presentan características estructurales que indican a la persona del oficio normalmente versada en la materia que son capaces de unirse al receptor de estrógenos, tal como se mencionó previamente.

SÉPTIMO: Que de acuerdo con el objeto de la solicitud, el título quedará de la siguiente manera: "METABOLITOS DE TRANS-CLOMIFENO".

⁵ The Structural Basis of Estrogen Receptor/Coactivator Recognition and the Antagonism of This Interaction by Tamoxifen. Shiau *et al.* *Cell*. 1998. Vol. 95, No. 7, Págs. 927-937.
[http://www.cell.com/cell/abstract/S0092-8674\(00\)81717-1?_returnURL=http%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867400817171%3Fshowall%3Dtrue](http://www.cell.com/cell/abstract/S0092-8674(00)81717-1?_returnURL=http%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867400817171%3Fshowall%3Dtrue)

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 12216

Ref. Expediente N° 14014339

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 “METABOLITOS DE TRANS-CLOMIFENO”.

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a REPROS THERAPEUTICS INC, advirtiéndole(s) 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 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los 17 de marzo de 2017

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO
Superintendente de Industria y Comercio

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO
notificaciones@clarkemodet.com.co

Elaboró: RUTH ANDREA RODRÍGUEZ CASTRO
Revisó: OLGA ROSA GONZÁLEZ FONSECA
Revisó: Pablo Felipe Robledo del Castillo
Aprobó: JOSÉ LUIS LONDOÑO FERNÁNDEZ