

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 12472

Ref. Expediente N° 16003620

Señor(a)
LES LABORATORIES SERVIER
estrategia@estrategiajuridica.co

Asunto: PATENTE DE INVENCIÓN - PCT

Patente de Invención	PT	Patente de Modelo de Utilidad			
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	PCT	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/FR2014/051783				
Fecha de Presentación Internacional	11 de julio de 2014				

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:	Radicado N° 16-003620-00000-0000	07/Enero/2016
Reivindicaciones:	Radicado N° 16-003620-00000-0000	07/Julio/2016
	Radicado N° 16-003620-00005-0000	22/Abril/2016
Prioridad:	País: FR, FRANCIA Número: 13/56870 Fecha: 12 de Julio de 2013	

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque ésta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. 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. Con relación a la presente solicitud se realizó el pago de las reivindicaciones adicionales y se estudiarán las reivindicaciones 1 a 10 de acuerdo con el radicado 16-003620-00005-0000.

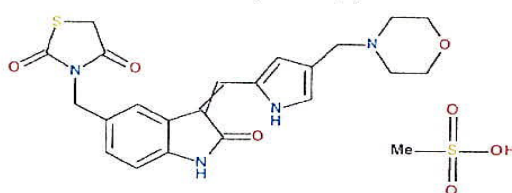
Oficio N° 12472

Ref. Expediente N° 16003620

Título de la solicitud: “NUEVA SAL DE LA 3-[(3-{[4-(4-MORFOLINILMETIL)-1H-PIRROL-2-IL]METILEN}-2-OXO-2,3-DIHIDRO-1H-INDOL-5-IL)METIL]-1,3-TIAZOLIDINA-2,4-DIONA, SU PREPARACIÓN Y LAS FORMULACIONES QUE LA CONTIENEN”.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de suministrar compuestos que eviten la migración de células cancerosas, principalmente tumores sólidos metastásicos, donde dichos compuestos se altamente puros, estables y solubles.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona al compuesto de fórmula:



El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP):C07D 417/14; A61 31/5377, 31/4025, 31/403 y A61P D35/00.

4. De la solicitud de patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La reivindicación 1 no está sustentada toda vez que reclama la forma diastereoisomérica E y de acuerdo a la memoria descriptiva la forma obtenida es la Z, se sugiere hacer las precisiones necesarias.

La reivindicación 1 no es clara porque no define un patrón de difracción de rayos X de polvo (DRXP), el cual debe presentar por lo menos 20 picos correspondientes a las intensidades de los haces difractados o a los espacios interplanares dhkl según los índices de Miller (hkl) medidos de acuerdo con el ángulo de difracción de Bragg 2θ en el intervalo más representativo comprendido entre 5° hasta 90° . Sin embargo, el único patrón de difracción específico de rayos X para una forma cristalina es el patrón de difracción en monocristal, es así que, el patrón de difracción en polvo no es suficiente para caracterizar al polimorfo, por eso es necesario incluir métodos de análisis térmicos como el TGA, DTA y DSC y estudios que aporten información estructural del compuesto de forma complementaria como las establecidas por la espectroscopía Raman e IR o espectroscopía RMN- ^{13}C . Por lo anterior, se sugiere hacer las aclaraciones necesarias.

La reivindicación 4 no es clara ya que presenta el siguiente texto **20000**, se sugiere hacer las precisiones necesarias.

Las reivindicaciones 9 y 10 no son claras, ya que el término “Asociación” no corresponde a un producto o procedimiento, por lo que no es susceptible de patentamiento. Se sugiere hacer las modificaciones pertinentes.

La reivindicación 5 no es concisa toda vez que reclama una combinación binaria de dos solventes mediante la expresión “disolvente/agua”, se sugiere cambiar la

Oficio N° 12472

Ref. Expediente N° 16003620

mencionada expresión por “acetonitrilo/agua”, toda vez que dicha combinación está probada dentro del capítulo descriptivo.

La reivindicación 6 no está sustentada toda vez que reclama un método de obtención del compuesto metasulfonato de 3-[(3-{[4-(4-morfolinilmetil)-1H-pirrol-2-IL]metilen}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidina-2,4-diona a partir de la sal hidroc্লoruro del mismo, pero la memoria descriptiva sólo desarrolla el proceso de obtención de la sal metasulfonato a partir del compuesto base (Ver. Ej. 1). La indicación que se hace sobre la sal hidroc্লoruro dentro de la memoria descriptiva se circunscribe como referente de solubilidad y disolución (Ver. Ejs. 3-4). Se sugiere hacer las aclaraciones necesarias.

Descripción (Art 28 D 486)

La descripción no divulga la invención de manera clara ni suficiente para que una persona normalmente versada en la materia pueda ejecutarla o reproducirla, toda vez que no desarrolla el proceso de obtención del compuesto metasulfonato de 3-[(3-{[4-(4-morfolinilmetil)-1H-pirrol-2-IL]metilen}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il) metil]-1,3-tiazolidina-2,4-diona a partir de la sal hidroc্লoruro del mismo.

Se requiere al solicitante hacer las aclaraciones necesarias.

5. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de la cual se invoca prioridad, es decir, julio 12 de 2013. 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	EP2281822	“Nouveaux dérivés dihydroindolones, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent”	16/Enero/2013
D2	US20040157909	“4-aryl substituted indolinones”	12/Agosto/2004

El documento D1¹ divulga el compuesto 3-[(3-{[4-(4-morfolinilmetil)-1H-pirrol-2-il]metilen}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il) metil]-1,3-tiazolidina-2,4-diona útil en el tratamiento de cánceres metastásicos (Ej.1b) y su sal clorhidrato (Ej.1a).

El documento D2² divulga compuestos derivados de 3-pirrolo-2-indolinonas útiles en el tratamiento del cáncer (Resumen)

6. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel inventivo (Art18 D486)

¹www.google/patents/EP2281822

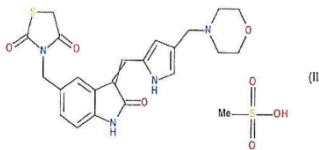
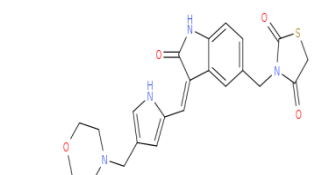
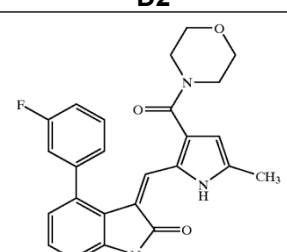
² www.google/patents/US20040157909

Oficio N° 12472

Ref. Expediente N° 16003620

La reivindicación 1 consiste en “Metasulfonato de 3-[(3-[[4-(4-morfolinilmetil)-1H-pirrol-2-il]metilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il) metil]-1,3-tiazolidina-2,4-diona (...)” (Radicado N° 16-003620-00005-0000).

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

Características esenciales	D1	D2
Metanosulfonato de 3-[(3-[[4-(4-morfolinilmetil)-1H-pirrol-2-il] metilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il) metil]-1,3-tiazolidina-2,4-diona con configuración Z o E 	Clorhidrato de 3-[(3-[[4-(4-morfolinilmetil)-1H-pirrol-2-il] metilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il) metil]-1,3-tiazolidina-2,4-diona con configuración Z o E  (Pág. 14, Ej.1 y Pág. 48, Rv. 1)	 Compuesto 209 en Configuración Z puede formar sales de adición con los ácidos metanosulfónico etanosulfónico, clorhídrico, entre otros (Pág. 123, Párr. [0121] y Pág. 125, Párr. [0157])

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga la sal clorhidrato del compuesto 3-[(3-[[4-(4-morfolinilmetil)-1H-pirrol-2-il] metilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il) metil]-1,3-tiazolidina-2,4-diona útil en el tratamiento de cánceres metastásicos (Ej.1b).

La diferencia entre el compuesto, definida en la reivindicación 1 y el compuesto revelado en el documento D1 consiste en que el compuesto reclamado es la sal metanosulfonato, mientras que el compuesto divulgado en el documento D1 es la sal clorhidrato.

El efecto que logra consiste en que el compuesto es estable luego de 6 meses (Ej.2), presenta una solubilidad acuosa de 14,7mg/ml (Ej. 3) y su cinética de disolución es 23µg/s.cm⁻² (Ej.4).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: Cómo proporcionar una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto 3-[(3-[[4-(4-morfolinilmetil)-1H-pirrol-2-il]metilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il) metil]-1,3-tiazolidina-2,4-diona que presente una mejor estabilidad, solubilidad y cinética de disolución.

Sin embargo, el documento D2 revela compuestos derivados de 3-pirrolo-2-indolinonas útiles para el tratamiento del cáncer que pueden estar en forma de sal metanosulfonato, etanosulfonado, clorhidrato entre otras (Pág. 123, Párr. [0121] y Pág. 125, Párr. [0157]).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, tiene la sugerencia de formar la sal de metanosulfonato del compuesto divulgado en el documento D1 a partir de las enseñanzas del documento D2, para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud.

Oficio N° 12472

Ref. Expediente N° 16003620

Por lo anterior, la reivindicación 1 de acuerdo con lo divulgado en los documentos D1 y D2, carece de Nivel inventivo.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2-4 y 7-10 no mencionan características inventivas adicionales, tampoco se pueden considerar inventivas.

La reivindicación 5 consiste en un “*Procedimiento de obtención del compuesto de fórmula (II) caracterizado porque se utiliza como producto de partida la 3-[(3-{[4-(4-morfolinilmetil)-1H-pirrol-2-il] metilen}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il) metil]-1,3-tiazolidina-2,4-diona, (...)*” (Radicado N° 16-003620-00005-0000).

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

Características esenciales	D1	D2
Procedimiento para la obtención del compuesto de fórmula II porque se:	Procedimiento que consiste en:	Procedimiento que consiste en:
Utiliza como producto de partida 3-[(3-{[4-(4-morfolinilmetil)-1H-pirrol-2-il] metilen}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il) metil]-1,3-tiazolidina-2,4-diona y sistema binario disolvente/agua	Mezclar el compuesto 3-[(3-{[4-(4-morfolinilmetil)-1H-pirrol-2-il] metilen}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il) metil]-1,3-tiazolidina-2,4-diona con un disolvente (Pág. 14, Etapa E y Ej.1)	Hacer reaccionar el compuesto base de fórmula I con los ácidos metanosulfónico etanosulfónico, clorhídrico, entre otros para obtener las sales correspondientes (Pág. 123, Párr. [0121]; Pág. 125, Párr. [0157] y Pág. 299, Rv. 1)
Adicionar 1 a 2 equivalentes molares de ácido metanosulfónico	Adicionar HCl y cristalizar (Pág. 14, Etapa E y Ej.1)	
Agitar, precipitar y filtrar la sal metanosulfonato		

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga un método de preparación de la sal clorhidrato de la 3-[(3-{[4-(4-morfolinilmetil)-1H-pirrol-2-il] metilen}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il) metil]-1,3-tiazolidina-2,4-diona con configuración Z o E, que consiste en mezclar el compuesto base con un solvente y ácido clorhídrico (Ej.1).

La diferencia entre el procedimiento, definido en la reivindicación 5 y el procedimiento revelado en el documento D1 consiste en que el procedimiento reclamado incluye una etapa de adición del ácido metanosulfónico mientras el procedimiento divulgado en el documento D1 incluye una etapa de adición del ácido clorhídrico.

El efecto que logra consiste en que el compuesto es estable luego de 6 meses (Ej.2), presenta una solubilidad acuosa de 14,7mg/ml (Ej. 3) y su cinética de disolución es 23µg/s.cm⁻² (Ej.4).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: Cómo proporcionar un procedimiento de preparación del compuesto divulgado en el documento D1 para obtener un compuesto que presente una mejor estabilidad, solubilidad y cinética de disolución.

Sin embargo, el documento D2 revela un procedimiento de preparación de compuestos derivados de 3-pirrolo-2-indolinonas que incluye una etapa de adición del ácido metanosulfónico (Pág. 123, Párr. [0121] y Pág. 125, Párr. [0157]).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, tiene la sugerencia de incluir en la etapa de formación de la sal revelada en el documento D1

Oficio N° 12472

Ref. Expediente N° 16003620

al ácido metanosulfónico a partir de las enseñanzas del documento D2, para llegar así al objeto de la reivindicación 5 de la solicitud.

Por lo anterior, la reivindicación 5 de acuerdo con lo divulgado en los documentos D1 y D2, carece de Nivel inventivo.

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	EP2281822	1-5 y 7-10	Nivel inventivo
D2	US20040157909	1-5 y 7-10	Nivel inventivo

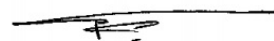
En cumplimiento del artículo 45, de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si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

Atentamente,



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
DIRECTOR DE NUEVAS CREACIONES (C)

Elaborado: GERMAN ANTONIO CLAVIJO COHEN.
Revisado: LENIN ROBERTO GUERRERO SUÁREZ.
Aprobado: JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ.