

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 892 de 22 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2017/0011294

Señor(a)
BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT

TÍTULO DE LA SOLICITUD: ***“PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE 2- {4-[2- ({2- (4-CLOROFENIL) -1,3-TIAZOL-4-IL] METIL} SULFANIL)-3,5- DICIANO-6-(PIRROLIDIN-1-IL) PIRIDINA-4-IL] FENOXI} ETIL-L-ALANIL-L- ALANINATO-MONOHIDROCLORURO”***

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/EP2016/059779

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 2 de mayo de 2016.

PRIORIDAD(ES): EP 15166606.2 06/05/2015
EP 15192030.3 29/10/2015

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Modificaciones presentadas (Art. 34 Decisión 486)

Se aceptan las modificaciones radicadas el 06 de diciembre de 2017, bajo el número NC2017/00011294, por ajustarse a los requisitos legales.

2. 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, 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 al momento de realizar el examen de patentabilidad consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 15 del radicado N° NC2017/00011294 del día 06 de diciembre de 2017.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de una síntesis industrialmente viable que proporcione el compuesto de la fórmula (I) en una forma cristalina farmacéuticamente aceptable y que además cumpla con todos los requisitos reglamentarios con el fin de abastecer a los ensayos clínicos con principios activos y posteriormente pueda ser presentado a nivel oficial. (pág. 1, líneas 34 y 35 y pág. 2 líneas 1-3).

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un procedimiento que proporciona un material de la fórmula (I) como producto cristalino en forma estequiométrica exactamente definido. Además, se ha encontrado una síntesis muy eficiente que permite satisfacer los requisitos nombrados anteriormente (pág. 2 líneas 4-7).

3. De la solicitud de patente

Oficio N° 892 de 22 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2017/0011294

3.1. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

Las reivindicaciones 5 y 6 no son claras porque mencionan la expresión “*Un fármaco que comprende un compuesto*”. Se aclara que el término fármaco se refiere a un compuesto o molécula bioactiva que actúa con receptores celulares dando lugar a un efecto farmacológico. Por lo tanto, sería redundante decir que un compuesto comprende a otro compuesto.

Las reivindicaciones 5 y 6 no son concisas porque mencionan las expresiones “...*sin proporciones mayores de otra forma del compuesto de la fórmula (I)*” y “...*en más de 90 por ciento en peso con base en la cantidad total del compuesto de la fórmula (I) presente*”; que no limitan el alcance de la materia reivindicada.

Las reivindicaciones 10, 11 y 13 no son claras porque mencionan la expresión “...*se aísla, es decir, se obtiene como un sólido antes de que se siga haciendo reaccionar*”, que no es concordante con la expresión mencionada en la reivindicación 8, “...*que se hace reaccionar el producto intermedio de la fórmula (III) sin aislamiento*...”, de la cual dependen.

Las reivindicaciones, 10 a 13, tampoco son claras al mencionar “...*se obtiene como un sólido antes de que se siga haciendo reaccionar*”, porque no especifica exactamente en qué momento se obtienen los compuestos de fórmula III, V y VII.

Las reivindicaciones 10 y 13, no son concisas porque repiten materia innecesariamente. Se sugiere eliminar una de las dos.

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 06 de mayo de 2015 que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró el siguiente documento que anticipa el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D2	US8772498	“Alkylamine substituted dicyanopyrone And amino Acid ester prodrugs thereof”	8 de julio de 2014

El documento D2¹ divulga compuestos dicianopiridinas 6 alquilamino substituidos, sus profármacos, éster de aminoácidos y el proceso de preparación útiles en el tratamiento y/o prevención de trastornos cardiovasculares, tales como trastornos vasculares periféricos y cardiacos, insuficiencia miocárdica, vejiga irritable, disfunción eréctil, dermatosis inflamatorias, trastornos neurodegenerativos, así como también en enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, entre otros (Resumen y columna 34, líneas 64 a 67 y columna 35 y 36).

5. Examen de Patentabilidad (Art. 14 Decisión 486)

5.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

¹https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=2013267700A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20131010&DB=&locale=en_EP

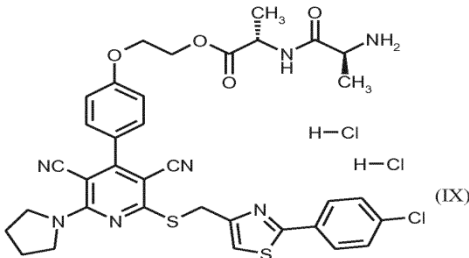
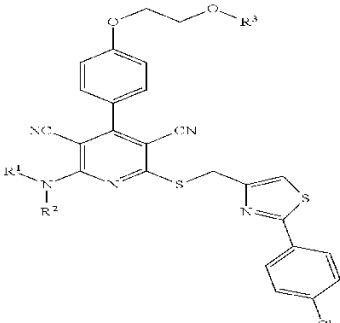
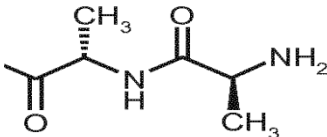
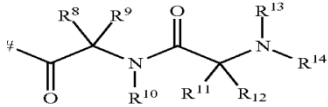
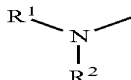
Oficio N° 892 de 22 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2017/0011294

La reivindicación 14 consiste en: “Un compuesto 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil} sulfanil) -3,5-diciano-6- (pirrolidin-1-il) piridina-4-il] fenoxi} etil-L-alanil-L-alaninato-dihidrocloruro de la fórmula (IX)”. (Radicado N° NC2017/00011294 del día 06 de diciembre de 2017).

La reivindicación 15 consiste en: “Un compuesto 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil} sulfanil) -3,5 – diciano -6- (pirrolidin-1-il) piridina-4-il] fenoxi} etil -L- alaninato-dihidrocloruro (VIII)”. (Radicado N° NC2017/00011294 del día 06 de diciembre de 2017).

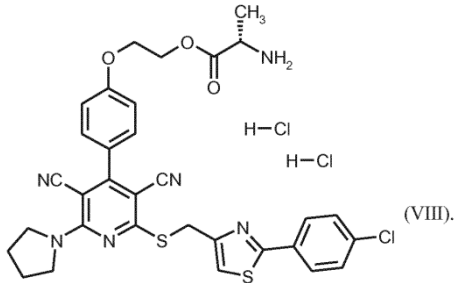
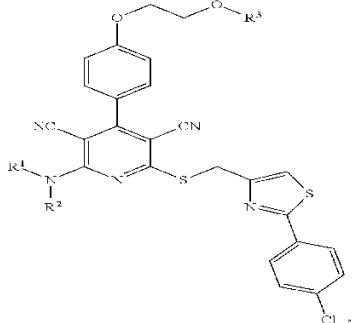
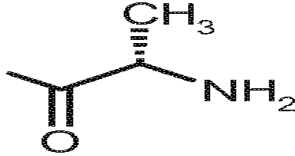
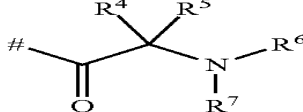
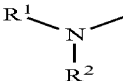
Tabla 1. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D2
Reivindicación 14: Un compuesto 2-{4-[2-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil} sulfanil) -3,5-diciano-6-(pirrolidin-1-il) piridina-4-il] fenoxi} etil-L-alanil-L-alaninato-dihidrocloruro de la fórmula (IX)	Compuesto de fórmula (I) (col. 4)
	 Y sus sales aceptables fisiológicamente entre otras del ácido clorhídrico sus solvatos y formas estequiométricas. (columna 6, líneas 20, 29, 31, 45, 48). Las sales clorhidrato, de los compuesto de D2 pueden ser mono ácidas y biácidas (ej. 44, ej. 43, respectivamente).
 	R3:  R8, R10, R11, R13 y R14: H R9 y R12: metil (Columna 5)  (col. 4, líneas 59-62) R1 Y R2 juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un heterociclo de 4 a 7 miembros el cual puede contener un heteroátomo del grupo consistiendo de N, O y S.



Oficio N° 892 de 22 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2017/0011294

Reivindicación 15  (VIII).	(I) 
 	R3:  R4, R6, R7: H R5: metil (col. 5)  (col. 4, líneas 59-62) R1 Y R2 juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un heterociclo de 4 a 7 miembros el cual puede contener un heteroátomo del grupo consistiendo de N, O y S.

El documento D2 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en las reivindicaciones 14 y 15 porque divulga el compuesto de formula (I), que se utiliza en trastornos cardiovasculares, tales como trastornos vasculares periféricos y cardiacos, insuficiencia miocárdica, vejiga irritable, disfunción eréctil, dermatosis inflamatorias, trastornos neurodegenerativos, así como también en enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, entre otros (Resumen y col. 34, líneas 64 a 67 y col. 35 y 36); donde R3 puede tener los significados señalados en las col. 4 y 5. Asimismo, divulga que se pueden obtener sales de los compuestos según la invención mediante su producción estequiométrica en donde se eliminan residuos de disolventes, las cuales se obtienen agitando una suspensión en disolventes orgánicos como isopropanol o éter dietílico a temperatura ambiente durante varios días, preferiblemente se realiza la agitación a temperatura ambiente en isopropanol por 7 días. Los compuestos, según la invención, son posteriormente filtrados y secados (col. 33 y 34, líneas 64-67 y 1-4); adicionalmente, se divulga la obtención de las composiciones que los comprenden (C. Ejemplos de realizaciones de composiciones farmacéuticas, col. 151).

La diferencia entre la invención definida en las reivindicaciones 14 y 15 y el compuesto de formula (I) divulgado en D2, consiste en que son las sales dihidrocloruro de los compuestos de los ejemplos 44 y 40 (col. 120 y 116, respectivamente).

No se evidencia un efecto asociado al incluir dos moléculas de HCl para obtener las sales dihidrocloruro de los compuestos de los ejemplos 44 y 40.

Oficio N° 892 de 22 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2017/0011294

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar los compuestos conocidos en D2, ejemplos 44 y 40, con el fin de obtener sales de dihidrocloruro alternativas?

Sin embargo, el incluir dos moléculas de HCl para obtener sales de dihidrocloruro de los compuestos conocidos, ya está divulgado en el documento D2, particularmente en los ej. 43 y 41 (columnas 119 y 117), que se refieren a sales dihidrocloruro de compuestos con estructuras muy cercanas, que se utilizan para el mismo fin como son trastornos vasculares periféricos y cardíacos, insuficiencia miocárdica, vejiga irritable, disfunción eréctil, dermatosis inflamatorias, trastornos neurodegenerativos, así como también en enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, entre otras.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir dos moléculas de HCl en los compuestos 44 y 40, para así llegar al objeto de las reivindicaciones 14 y 15. Por lo cual se consideran obvias.

6. Conclusión con respecto a novedad y/o nivel inventivo

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D2	US8772498	14 y 15	Nivel Inventivo

7. Respuesta a los argumentos del solicitante

El solicitante afirma que “La presente solicitud es clara, concisa y está debidamente soportada por la descripción, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 30 de la Decisión 486/00.”

Se aclara que no es así porque el capítulo allegado con 1 a 15 reivindicaciones mediante el radicado N° NC2017/00011294 del día 06 de diciembre de 2017 presentan defectos de claridad y concisión como se evidencia en el numeral 3.1 de presente oficio.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, 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.

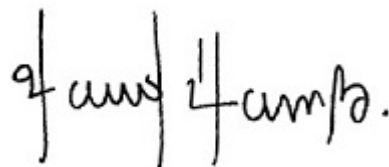
Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presenta un nuevo capítulo reivindicatorio deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única y la Dirección de Nuevas Creaciones seguirá el procedimiento descrito en el numeral 1.2.2.5.1.



Oficio N° **892** de **22 de enero de 2020**

Ref. Expediente N° NC2017/0011294

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



MARÍA JOSÉ LAMUS BECERRA
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 892 de 22 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2017/0011294

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2017/0011294		1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/EP2016/059779		2 de mayo de 2016							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
06/05/2015				X					
Solicitante									
BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1-15
Palabras clave utilizadas	Crystal and Pseudopolymorphism and crystallization Estructura compuesto formula (I)
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07K 5/062, A61K 47/48, C07D 417/12, A61P 13/12, A61P 9/10, A61P 9/04

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)					
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado ⁽²⁾
ISA/IPEA (EPO)	WO2010/086101	05/08/2010	14 y 15	Resumen y columna 34, líneas 64 a 67 y columnas 4,5, 35 y 36. ejemplos 44 y 40 (columnas 120 y 116.	Y
			1-13	-	A
USPTO	US8772498 (WO2010/086101)	10/10/2013	14 y 15	Resumen y columna 34, líneas 64 a 67 y columnas 4,5, 35 y 36. ejemplos 44 y 40 (columnas 120 y 116.	Y
			1-13	-	A
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP)					
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.					
O					
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.					
⁽²⁾ Categorías de documentos citados					
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.			“T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos.		
“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.					
“L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la					

Oficio N° 892 de 22 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2017/0011294

fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
Fecha del reporte de búsqueda:24/12/2019	
Examinador: LYNA DEL CARMEN MORDECAY DUNOYER	