

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 3428 de 12 de marzo de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0009436

Señores
SHIONOGI & CO., LTD.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “MÉTODO DE PRODUCCIÓN DE OSPEMIFENO MEDIANTE BOROHIDRURO DE LITIO COMO AGENTE REDUCTOR”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/JP2017/010159.

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 14 de marzo de 2017.

PRIORIDAD: JP 2016-050604, 15 de marzo de 2016.

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:

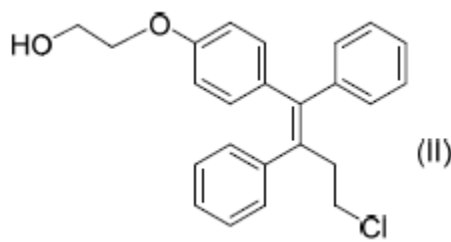
1. Modificaciones presentadas (Art. 34 Decisión 486)

Se aceptan las modificaciones radicadas el 23 de junio de 2020, bajo el número NC2018/0009436, 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 8 del radicado N° NC2018/0009436 del 23 de junio de 2020.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar un método de producción novedoso y útil de derivados de fenoxietanol representados por la fórmula (II) (pág. 4, lín. 21 a 23).

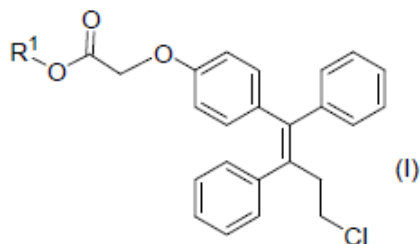


Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un método para producir la reducción del compuesto (I) (en donde R1 es un alquilo sustituido o no sustituido), mediante el uso de borohidruro de litio como un agente reductor (pág. 5, lín. 22 a 27).



Oficio N° 3428 de 12 de marzo de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0009436



3. De la solicitud de patente

3.1. Título

El nombre de la invención de que se trata en el artículo 27 literal d) de la Decisión 486 deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

De acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2018/0009436 del 23 de junio de 2020 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, se acepta el título siguiente: “MÉTODO DE PRODUCCIÓN DE OSPEMIFENO MEDIANTE BOROHIDRURO DE LITIO COMO AGENTE REDUCTOR”.

3.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- La reivindicación 1 no es concisa ya que, en el método del capítulo descriptivo, algunas condiciones se consideran esenciales para obtener los resultados como por ejemplo los tiempos de agitación y la temperatura empleada. Por lo tanto, se sugiere incluir las condiciones del método con el fin de diferenciarlo del estado del arte previo.
- La reivindicación 1 no es concisa al referir “*R1 es un alquilo*” porque esto es una generalización del término que incluye radicales para los cuales no existe sustento descriptivo. Se sugiere delimitar el término pertinentemente según el sustento de la invención.
- La reivindicación 1 no es concisa al referir que R1 es un alquilo “*sustituido*”, porque dichas sustituciones serían relevantes para el resultado del método. Se sugiere adicionar la materia de la reivindicación 7 en la reivindicación 1 con el fin de definir adecuadamente la invención.
- La reivindicación 8 que reclama “Un producto” no puede ser dependiente de la reivindicación 1 que reclama un método; por otro lado, este producto se definió mediante su proceso de fabricación y un producto solo puede definirse de esta manera cuando es nuevo e inventivo y no es posible definirlo por sus características técnicas esenciales. Dado que este no es el caso, se sugiere eliminar la reivindicación.

Sin embargo, para la reivindicación 8 se realizará el examen de patentabilidad teniendo en cuenta que las características de: relación entre el compuesto de fórmula (II) y (III) hacen parte del resultado de un proceso como tal, por lo cual esto no será tenido en cuenta para la determinación de la patentabilidad del producto en sí.

4. Determinación del Estado de la Técnica

Página 2 de 8



Oficio N° 3428 de 12 de marzo de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0009436

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 15 de marzo de 2016 que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

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	WO2008099059	Method for the preparation of therapeutically valuable triphenylbutene derivatives	21 de Agosto de 2008
D3	WO9607402	“Triphenylethylenes for the prevention and treatment of osteoporosis”	14 de marzo de 1996
D4	Giannis A. et al. <i>Angew. Chem. Int.</i>	“Lithium/Sodium Borohydride and Trimethylchlorosilane. An Unusually Strong and Versatile Reducing Agent”	1989

El documento D1¹ divulga un proceso de preparación de derivados trifenilbutanos valiosos terapéuticamente, especialmente ospemifeno y un compuesto (resumen).

El documento D3² divulga compuestos que tienen la formula (I) útiles en el tratamiento y prevención de la osteoporosis, también tienen una significativa actividad estrogénica y antiestrogénica (resumen).

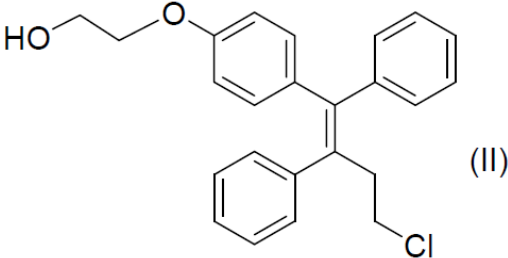
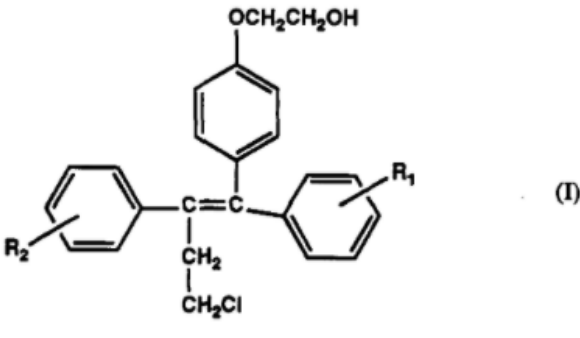
El documento D3³ divulga un proceso de reducción de varios grupos funcionales mediante el sistema litio y cloruro de trimetilsililo (LiBH₄/ Me₃SiCl) y tetrahidrofurano (pág. 218).

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

5.1 Novedad (Art 16 Decisión 486)

La reivindicación 8 consiste en: “Un producto de reacción (...)” (Radicado N° N° NC2018/0009436 del 23 de junio de 2020).

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

Características esenciales	D3
Un producto de reacción, en donde el compuesto es representado por la formula (II):  (II)	Un compuesto que tiene la fórmula (I):  (I)

¹<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/039271403/publication/WO2008099059A1?q=WO2008099059>

²<https://patents.google.com/patent/WO1996007402A1/en>

³Giannis A. et al. (1989). LiBH₄(NaBH₄)/Me₃ SiCl, an unusually strong and versatile reducing agent. *Angew. Chem. Int.Ed.*(28). 218-219. Recuperado desde: <https://erowid.org/archive/rhodium/chemistry/nab4-tmscl.html>

Oficio N° 3428 de 12 de marzo de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0009436

compuesto de formula Ib (ospemifeno) (pág. 5, párr. [0011]), caracterizado porque un compuesto representado por la formula V (donde R es un alquilo) y se reduce en presencia de se tetrahidrofurano como disolvente e hidruro de aluminio y litio como agente reductor; el documento también revela que otros agentes reductores son bien conocidos por una personas normalmente versada en el arte (pág.7, párr. [0020]; ej. 7).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el método divulgado del documento D1 consiste en que este último utiliza como agente reductor hidruro de litio y aluminio con tetrahidrofurano mientras que la solicitud utiliza como agente reductor borohidruro de litio y cloruro de trimetilsililo.

El efecto que se logra al utilizar borohidruro de litio y cloruro de trimetilsililo como agente reductor es suprimir la producción de subproductos aumentando su rendimiento de la reacción.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el método de producir ospemifeno conocido en D1 con el fin de suprimir la producción de subproductos aumentando su rendimiento de la reacción?

Sin embargo, utilizar borohidruro de litio y cloruro de trimetilsililo como agente reductor para obtener rendimientos altos de la reacción ya está divulgado en el documento D3 que se refiere a el uso de borohidruro de litio y cloruro de trimetilsililo ($\text{LiBH}_4/\text{Me}_3\text{SiCl}$) como un sistema reductor fuerte y versátil para una amplia variedad de grupos funcionales, la reacción se lleva a cabo en tetrahidrofurano (THF); este documento señala que la reducción con el agente hidruro de litio y aluminio (LiAlH_4) no es satisfactoria y señala que la adición de Me_3SiCl hace posible llevar a cabo la reducción con LiBH_4 al igual que la presencia de THF el cual forma un complejo con el borano que en exceso de Me_3SiCl actúa como el agente reductor propiamente (pág. 218), también sugiere que utilizando el sistema $\text{LiBH}_4/\text{Me}_3\text{SiCl}$ se obtienen rendimientos que van de 60 a 92% (tabla 1).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a utilizar borohidruro de litio y cloruro de trimetilsililo como agente reductor del documento D3 en el método para producir ospemifeno del documento D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 7 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al método de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

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
D3	WO9607402	8	Novedad
D1	WO2008099059	1 a 7	Nivel Inventivo
D4	Giannis A. et al. <i>Angew. Chem. Int.</i>		

7. Respuesta a los argumentos del solicitante

Oficio N° 3428 de 12 de marzo de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0009436

Argumentos respecto al examen de nivel inventivo

El solicitante argumenta que *“La combinación propuesta de referencias no enseña que un éster se reduzca como se hace en el método de producción reivindicado en la presente solicitud. Dada la peligrosa naturaleza combustible del litio, un químico experto usaría el borohidruro de sodio mucho más seguro en lugar del reactivo de litio. Además, el rendimiento reportado en la descripción de la presente invención es relativamente alto, 88% (ver Proceso 3-1, página 15, línea 27 a página 16, línea 9)”*

Se aclara que el documento D3 sugiere directamente el uso de borohidruro de litio por considerarse un agente reductor versátil y fuerte, utilizado para reducir una amplia variedad de grupos funcionales entre ellos los ésteres, donde se comparó con otros agentes como hidruro de litio y aluminio sin tener ventajas sobre el sistema reductor planteado en el documento, adicionalmente el documento D3 sugiere resultados en altos rendimientos al utilizar todo el sistema de reducción ($\text{LiBH}_4/\text{Me}_3\text{SiCl}$) en tetrahidrofurano, por lo cual el experto en la materia al observar las ventajas de este sistema tendría motivación para utilizarlo en el caso específico de la reducción presentada en el documento D1 y así obtener el compuesto ospemifeno; consecuentemente se ha considerado la falta de nivel inventivo de la solicitud.

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.

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.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 3428 de 12 de marzo de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0009436

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2018/0009436		1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/JP2017/010159		14 de marzo de 2017							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación		
15 de marzo de 2016				X					
Solicitante									
SHIONOGI & CO., LTD.									
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 a 8
Palabras clave utilizadas	Ospemifene Preparation Phenoxyethanol Ester reduction Lithium borohydride Reducing agent Chlorum trimethylsilane
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07C 41/26, A61K 31/085, A61P 43/00, C07C 43/23
	CPC:

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	WO2012089606	05/07/2012	-	-	A
	CN104030896	10/09/2014	-	-	A
	US20130035514	07/02/2013	-	-	A
	US20150321983	12/11/2015	-	-	A
	JP2015533373	24/11/2015	-	-	A
	CN103242142	14/08/2013	-	-	A
ISA/ USPTO/EPO	WO2008099059	21/08/2008	1 a 7	pág. 5, párr. [0010]; pág.7, párr. [0020], ej. 7	Y
	Giannis A. et al. <i>Angew. Chem. Int.</i>	1989	1 a 7	Pág. 218 ; tabla 1	Y
USPTO	JPH07316131	05/12/1995	-	-	A
	US4982016	01/01/1991	-	-	A
	US3836539	17/09/1974	-	-	A
Patbase	WO2010107475	23/09/2010	-	-	A
Google patents	US2765346	02/10/1956			A
	WO9607402	14/03/1996	8	(pág. 2, lín. 20 a 25).	X

Oficio N° 3428 de 12 de marzo de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0009436

	US7504530	17/03/2009	-	-	A
	WO2014060639	24/04/2014	-	-	A
	WO201400640	07/05/02014	-	-	A
(1) Cita completa literatura no patente (LNP)	Giannis A. et al. (1989). LiBH4(NaBH4)/Me3 SiCl, an unusually strong and versatile reducing agent. <i>Angew.Chem.Int.Ed.</i> (28). 218-219				
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. <i>Nombre de la revista. Volumen</i> (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.			“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.		
“L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan.			“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.		
“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.					
Fecha del reporte de búsqueda: 15/09/2020.					
Examinador: Lady Viviana Carreño Olivos					