

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 37618

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/11-037985

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 29 de marzo de 2011, con el N° 11-37985-00000-0000, por la(s) sociedad(es) H. Lundbeck A/S, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "FORMULACIÓN ORAL", que corresponde a la solicitud internacional PCT/DK2009/050258 del 01 de octubre de 2009.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 632 del 20 de septiembre de 2011, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 22744, notificado por fijación en lista el 18 de diciembre de 2012, se requirió a la solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentara 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 la solicitante mediante escrito radicado bajo el N° 11-037985-00004-0000 del 25 de abril de 2013, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó nueva(s) reivindicación(es) 1 a 3 que reemplaza(n) las originalmente presentadas, atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo. Se aceptó el nuevo capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486. Asimismo, modifica el título de la invención el cual quedará de la siguiente manera: "FORMULACIÓN DE 4-((1R,3S)-6-COLORO-3-FENILINDAN-1-IL)-1,2,2-TRIMETILPIPERAZINA EN DOSIS BAJAS"

QUINTO: Que la solicitante mediante escrito radicado bajo el N° 13-105192-00000-0000 del 25 de abril de 2013, presentó una solicitud divisional (que equivale al radicado 11-037985-00005-0000) en la cual se expone la misma materia allegada a esta oficina el 29 de marzo del 2011 por medio del escrito N° 11-037985-00000-0000. En dicha solicitud divisional no se observa una verdadera división de materia, por lo cual no es aceptada.

Página 1 de 9

Al contestar favor indique el número
de radicación que se indica a continuación:
Cod Verificación: 189407596

S Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 2, 5, 7 y 10 PBX: 5870000
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 26- 55 int. 2 Tel 5737020
Call Center 5920400. Línea gratuita Nacional 01800-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: contactenos@sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 37618

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/11-037985

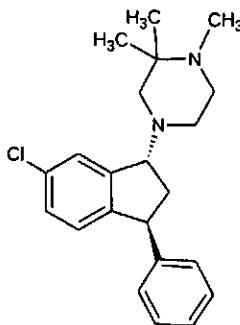
SEXTO: Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina *"Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial."*

SÉPTIMO: Que la(s) reivindicación(es) 1 a 3, no cumple(n) con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

7.1. Objeto de la invención.

El problema técnico consiste en reducir la incidencia de los efectos colaterales de tipo extrapiramidal e hiperprolactinemia, ocasionados por el bloqueo del receptor dopaminérgico D2.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la fórmula (I) en una cantidad terapéuticamente efectiva de 4-14mg en la forma de base libre, en donde el compuesto está en la forma de la sal succinato o malonato y en donde la composición se administra una vez al día. El compuesto presenta mayor afinidad por los receptores dopaminérgicos D1 frente a D2.



7.2. Determinación del estado de la técnica.

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 03 de octubre de 2008, 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 encontraron el (los) siguiente(s) documento(s) que anticipa(n) el objeto de esta solicitud:

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 37618

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/11-037985

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO2005016900	"Succinate and malonate salt of trans-4(1R,3S)-6-chloro-3-phenylindan-1-yl)-1,2,2-trimethylpiperazine and the use as a medicament"	24/Febrero/2004
D2	WO1993022293 US5807855	"1-piperazino-1,2-dihydroindene derivatives"	11/Noviembre/1993

El documento D1¹ divulga el compuesto 4-((1R,3S)-6-cloro-3-fenilindan-1-il)-1,2,2-trimetilpiperazina succinato o malonato, comúnmente denominado Zicronapina y las composiciones farmacéuticas que lo contienen (Resumen, reivindicación 12 Pág. 37). El documento también divulga los difractogramas de las formas cristalinas beta de la sal succinato del compuesto y de la sal malonato (Pág. 3). El documento menciona además la aplicación farmacéutica del compuesto para el tratamiento de la esquizofrenia y enfermedades psicóticas, manía y enfermedad bipolar y señala que presenta actividad como antagonista de los receptores dopaminérgicos D1/D2 (Pág. 2 líneas 1 a 7) y sobre el receptor 5-HT2 por lo que presenta riesgos menores de ocasionar efectos a nivel extrapiramidal (Pág. 20, líneas 9 y 10). Asimismo, el documento menciona la dosis diaria del compuesto de fórmula (I) que se encuentra entre 1 y 160mg/día, preferiblemente entre 1 y 100mg/día y de forma deseable entre 3 y 55mg (Pág. 23 líneas 25 a 27).

El documento D2² divulga los isómeros trans de compuestos 1-piperazino-1,2-dihidroindeno de fórmula general (I) que presentan potente actividad para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central (Resumen). Los compuestos se administran en unidades de dosis que van desde 1 a 50mg (Pág. 8 líneas 20 a 24). El documento divulga de forma específica el compuesto (±)-trans-4-[3-fenil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,2-trimetil-piperazina dimaleato (Compuesto 3 Pág. 14, líneas 32 y 33) y (±)-trans-4-[6-cloro-3-fenil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,2-trimetil-piperazina maleato (Compuesto 10 Pág. 15, líneas 13 y 14). El documento también menciona las preparaciones farmacéuticas que comprenden los compuestos (Reivindicación 4 Pág. 28, líneas 26 a 28).

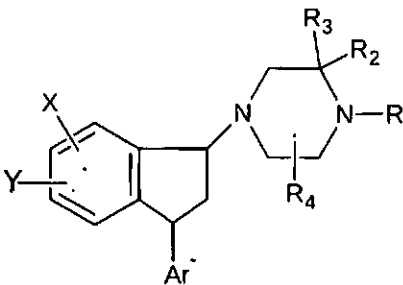
1 <http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2005016900>
A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20050224&DB=EPODOC&locale=en_EP

2 Google patents: ingresar: WO1993022293 [http://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?](http://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO1993022293&recNum=1&tab=PCTDocuments&maxRec=1&office=&prevFilter=&sortOption=&queryString=FP%3A%28pct%2Fdk1993%2F000136%29)
docId=WO1993022293&recNum=1&tab=PCTDocuments&maxRec=1&office=&prevFilter=&sortOption=&queryString=FP%3A%28pct%2Fdk1993%2F000136%29

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 37618
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/11-037985



7.3. Nivel Inventivo.

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”.

En el presente caso, la composición reclamada en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 se refiere a “Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la fórmula (I) en una cantidad terapéuticamente efectiva de 4-14mg calculada como la base libre, en donde el compuesto de fórmula (I) está en la forma de una sal de succinato o malonato, y en donde dicha composición es para la administración oral una vez al día” (Ver página 14 del radicado 11-037985-00004-0000).

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 (los) documento(s) D1 y D2 que representa(n) el estado de la técnica:

Tabla 1

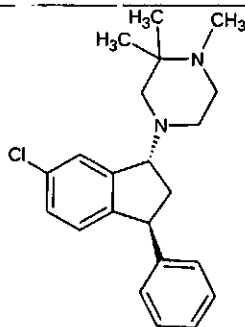
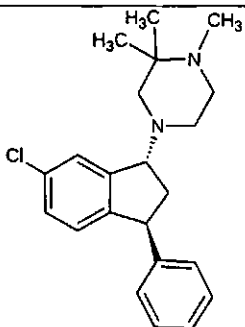
Características esenciales	D1	D2
Composición farmacéutica	Composición farmacéutica (reivindicación 12 Pág. 37)	Preparación farmacéutica (Reivindicación 4, Pág. 28 líneas 26 a 28)
Compuesto de fórmula (I) en la forma de sal succinato o malonato	Sal succinato o malonato del compuesto de fórmula (I)	Compuesto 10 (±)-trans-4-[6-cloro-3-fenil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,2-trimetil-piperazina maleato

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 37618

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/11-037985

Características esenciales	D1	D2
		(Pág. 15, líneas 13 y 14)
Cantidad 4-14mg de la base libre	3 y 55mg (Pág. 23 líneas 25 a 27)	1 a 50mg (Pág. 8 líneas 20 a 24)
Administración una vez al día	Dosis diaria (Pág. 23 líneas 25 a 27)	-

Como se dijo anteriormente, el (los) documento(s) D1 y D2 son considerado(s) el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque el documento D1 divulga el compuesto 4-((1R,3S)-6-cloro-3-fenilindan-1-il)-1,2,2-trimetilpiperazina succinato o malonato (Reivindicación 1 Pág. 36), comúnmente denominado Zicronapina, y las composiciones farmacéuticas que lo contienen para el tratamiento de la esquizofrenia (Resumen). El documento D1 también menciona los estudios y hallazgos de Klaus P. Bøgesø³ y colaboradores específicamente para el compuesto (-)-38 (Tabla 5), el cual, presenta mayor afinidad por el receptor dopaminérgico D1 que frente a D2 (Pág. 2 líneas 1 a 7).

Por su parte el documento D2 enseña el compuesto (±)-trans-4-[6-cloro-3-fenil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,2-trimetil-piperazina maleato (Compuesto 10 Pág. 15, líneas 13 y 14) y las preparaciones farmacéuticas que lo comprenden (Reivindicación 4 Pág. 28, líneas 26 a 28).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1, y las enseñanzas del documento D1 consiste en que se establece un rango más concreto de dosificación 4-14mg de la base libre para administración por una vez al día.

El efecto técnico asociado a la diferencia en cuanto a la dosis administrada, de acuerdo con lo señalado por la solicitante en su memorial Rad. 11-037985-00004-0000 del 25 de

3 Klaus P. Bøgesø et al. Enhanced D1 affinity in a series of piperazine ring substituted 1 piperazino-3-arylindanes with potential atypical antipsychotic activity. Journal of Medicinal Chemistry. 1995, 38, 4380 – 4392.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 37618

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/11-037985

abril de 2013, estriba en que se presenta menor ocupación del receptor dopaminérgico D2 en comparación con otros fármacos antipsicóticos, mientras que al mismo tiempo se obtiene un mayor nivel de ocupación de los receptores D1.

En consecuencia, el problema técnico objetivo que busca resolver la invención se puede formular así: cómo reducir los efectos adversos ocasionados por la administración del compuesto Zicronapina.

Sin embargo, el documento D2 señala que el compuesto 10 denominado: ($\pm$)-trans-4-[6-cloro-3-fenil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,2,2-trimetil-piperazina maleato (Pág. 15, líneas 13 y 14) se puede administrar en un rango de dosificación que oscila entre 1 y 50mg a partir de sus composiciones farmacéuticas. Por su parte, el documento D1 señala que es posible administrar dosis entre 3 y 55mg del compuesto Zicronapina de fórmula (I) en su forma de base libre y señala la existencia de las sales succinato y malonato y la posibilidad de que presenten diferentes ordenamientos en el estado sólido (Pág. 3). Asimismo, el documento D1 hace referencia a los hallazgos de Klaus P. Bøgesø y colaboradores. (Pág. 2 líneas 1 a 7), quien para el caso del compuesto 38 y sus enantiómeros concluyó que la serie de 1-piperazinas-3-arilindanos presentan potente actividad antipsicótica debido a la mayor afinidad sobre el receptor dopaminérgico D1 y menor afinidad por el receptor D2, lo que da lugar a una menor actividad neuroléptica y por lo tanto la posibilidad de elegirlo en el tratamiento de la esquizofrenia como antipsicótico atípico, dada su mayor selectividad (Tabla 5 compuesto 38 $R_1=6\text{-Cl}$, $R_2=\text{Ph}$, $R_3=\text{CH}_3$, Pág. 4385 Col. 2).

En consecuencia, la persona versada en la materia contaba con la sugerencia o motivación razonable para lograr y establecer un rango de dosificación entre 4 y 14mg porque el documento D1 enseña que el compuesto 4-((1R,3S)-6-cloro-3-fenilindan-1-il)-1,2,2-trimetilpiperazina succinato o malonato (denominado comúnmente como Zicronapina) (Reivindicación 1 Pág. 36) se administra en un rango de dosificación que va desde 3 y hasta 55mg, de acuerdo con la ventana terapéutica del compuesto, y además, contaba con la información necesaria en cuanto a selectividad del compuesto 38 para definir un rango de dosis que permitiera conservar la mayor afinidad por el receptor dopaminérgico D1 frente al receptor D2⁴, lo anterior con el fin de resolver el problema técnico en cuanto a los efectos adversos ocasionados por la falta de selectividad. Y por otra parte, este Despacho observa que la solución propuesta por la solicitante consiste en la aplicación de medios técnicos conocidos para la determinación de una dosis, basada en la mayor capacidad de enlace del compuesto 38 por el receptor dopaminérgico D1 (IC_{50} 1,5nM según nota ^c sobre enlace al receptor), esto debido a la presencia del grupo dimetilo como sustituyente del anillo piperazina (Pág. 4385 y Tabla 5 pag. 4386), por lo que se puede comprobar que existía expectativa de

⁴ Ídem 3.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 37618

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/11-037985

éxito razonable de anticipar el problema técnico y resolverlo de la manera como lo plantea la solicitante, aplicando la información que sobre selectividad recopiló Klaus P. Bøgesø y colaboradores hacia 1995 para el caso del compuesto Zicronapina, así, este Despacho concluye que la solución propuesta no cumple con el requisito de nivel inventivo.

Puesto que las reivindicaciones 2 y 3 no mencionan características adicionales, se considera que dichas reivindicaciones tampoco tiene nivel inventivo, como quiera que reclaman composiciones para administración oral tipo comprimido o cápsula y que presentan entre 4 a 14mg del activo como potencia etiquetada.

La solicitante argumenta que el Despacho ha cometido errores en cuanto a la selección del documento más cercano porque se citan dos publicaciones y porque además, durante el examen hay fallas al demostrar las diferencias frente al estado de la técnica, asimismo señala que la pregunta resulta inapropiada pues no está basada en la comparación de la invención como un todo, sino en la solución propuesta al problema técnico lo que da lugar a que se presente un análisis hindsight o retrospectivo.

Por otra parte, la solicitante señala que el documento D1 no divulga el rango específico de 4 a 14mg calculado como la base libre de Zicronapina. Y señala que el efecto de establecer la dosis consiste en la baja ocupación del receptor D2 en comparación con otros fármacos antipsicóticos, mientras que al mismo tiempo se obtiene un mayor nivel de ocupación de los receptores D1.

Frente a los argumentos de la solicitante este Despacho se permite señalar lo siguiente:

El método problema solución para la evaluación de nivel inventivo exige que se aplique cada uno de los pasos con el fin de establecer de manera objetiva si a partir del estado de la técnica existía suficiente sugerencia o motivación razonable para que la persona versada en la materia anticipara el problema técnico y lo solucionara de la manera como se reivindica en la solicitud. Considerando lo anterior, este Despacho:

- 1) Seleccionó el estado de la técnica más cercano, encontrando que el compuesto Zicronapina se encuentra divulgado desde 1995, de acuerdo con la referencia citada en el documento D1 frente a los hallazgos de Klaus P. Bøgesø y colaboradores (Pág. 2, líneas 1 a) y que las composiciones farmacéuticas que lo contienen y el rango de dosificación fue divulgado de forma general (3 a 55mg) en la misma publicación (Resumen, reivindicaciones 1 y 12 Págs. 36 y 37), asimismo, encontró en el documento D2 que existen unidades de dosificación para el mismo compuesto (Compuesto 10 Pág. 15, líneas 13 y 14) entre 1 y 50mg (Pág. 8 líneas 20 a 24).
- 2) Determinó las diferencias frente al estado de la técnica, dado que los dos documentos divulgan el compuesto, la posibilidad de formar sales de adición con el ácido succínico y malónico (documento D1) y enseñan el rango de dosificación

Página 7 de 9

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 37618

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/11-037985

- (documentos D1 y D2)
- 3) Estableció el efecto técnico ocasionado por la diferencia encontrada, la que corresponde a la selección de un rango de dosificación y encontró que el efecto técnico fue anticipado por Klaus P. Bøgesø y colaboradores en 1995, cuando en su grupo de investigación se evaluó la dosis efectiva (IC_{50}) y la mayor afinidad y selectividad del compuesto 38.
 - 4) Formuló el problema técnico con base en el efecto técnico, encontrando que el problema consistía en la reducción de los efectos adversos ocasionados por antipsicóticos.
 - 5) Determinó si la persona versada en la materia se encontraba en capacidad de anticipar el problema técnico y de resolverlo de la manera como lo reivindica la solicitante, encontrando que el problema fue anticipado en el documento D1 y en los hallazgos de Klaus P. Bøgesø y colaboradores y que fue resuelto precisando la dosis efectiva lo que permitió establecer que la Zicronapina era más afín por los receptores dopaminérgicos D1 que por los receptores D2 lo que asegura que no se presente efectos adversos cuando se administra en un rango de dosificación razonable entre 1 y 50mg, de acuerdo con la ventana terapéutica del compuesto que es conocido desde 1995.
 - 6) Concluyó que existía suficiente sugerencia y motivación razonable para seleccionar un rango de dosificación con base en las enseñanzas de los documentos D1 y D2, específicamente por los hallazgos de Klaus P. Bøgesø y colaboradores.

En lo que respecta a las enseñanzas del documento D1 este Despacho coincide con la solicitante en que allí no se selecciona el rango específico entre 4 y 14mg para Zicronapina, sin embargo, en la citada publicación se determina la mayor afinidad del compuesto por el receptor dopaminérgico D1 por lo que para la persona versada en la materia resultaría obvio establecer una dosis terapéutica considerando la selectividad del compuesto y el rango entre 3 y 55mg o entre 1 y 50mg como se divulga de forma independiente en cualquiera de los documentos D1 o D2. Por lo anterior, este Despacho concluye que la solución propuesta se deriva de las enseñanzas del estado de la técnica, no reviste dificultad para la persona versada en la materia y tampoco consiste en un verdadero salto cualitativo en la regla técnica, dado que se trata de formular un compuesto conocido y definirlo en un rango de dosificación basado en la aplicación de conocimientos publicados desde 1995.

En conclusión, teniendo en cuenta que los argumentos de la solicitante no desvirtúan de manera alguna las objeciones a la patentabilidad ya sustentadas, el Superintendente de Industria y Comercio,

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 37618

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/11-037985

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada "FORMULACIÓN DE 4-((1R,3S)-6-COLORO-3-FENILINDAN-1-IL)-1,2,2-TRIMETIL PIPERAZINA EN DOSIS BAJAS".

ARTÍCULO TERCERO: Notificar el contenido de la presente resolución a la(s) sociedad(es) H.Lundbeck A/S, entregándole(s) copia de la misma y 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 cinco (5) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 24 Jun 2013

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor(a)
LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ
cavelier@cavelier.com

Elaboró: John Fredy Hernandez Montaño ✓
Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Roza ✓
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez ✓
Aprobó: Jose Luis Londoño Fernandez ✓