

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 38024
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. N° PCT/04 - 34582

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 38
del artículo 3° del Decreto 1687 de 2010 y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 15 de abril de 2004, con el No. 04034582, por la doctora Margarita Castellanos Abondano, en su calidad de apoderada de Memory Pharmaceuticals Corporation, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "DERIVADOS 4-(4-ALCOXI-3-HIDROXIFENIL)-2-PIRROLIDONA COMO INHIBIDORES DE PDE-4 PARA EL TRATAMIENTO DE SÍNDROMES NEUROLÓGICOS", que corresponde a la solicitud internacional PCT/US02/32834 del 16 de octubre de 2002.

SEGUNDO: Que efectuado el examen de forma, en cuanto a los requisitos que debe llenar la solicitud y cumplidas las exigencias legales, se ordenó publicar el extracto sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de patentabilidad se encontró que la invención no es patentable. En consecuencia, con fundamento en lo dispuesto en los artículos 45 y 46 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se requirió a la solicitante en cuatro oportunidades para que se pronunciara sobre las objeciones efectuadas a la solicitud.

CUARTO: Que la solicitante, mediante escritos radicados el 31 de enero, el 12 de mayo y el 5 de septiembre de 2008 y el 12 de abril de 2010, atendió oportunamente los requerimientos formulados y presentó aclaraciones. Así mismo, allegó un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual cumple con lo prescrito en el artículo 34 de la Decisión 486.

QUINTO: Que según lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina se 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 las nuevas reivindicaciones 1 a 29, contenidas en los folios 263 a 271, no cumplen con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

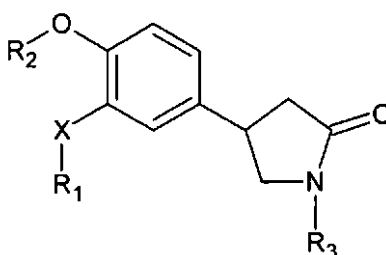
RESOLUCIÓN No. 38024
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. N° PCT/04 - 34582

6.1. Objeto de la invención

El objeto de la presente solicitud se refiere a una composición de fórmula (I).

Las reivindicaciones 1 a 27 reclaman un compuesto de fórmula (I):



Dentro de los compuestos reivindicados se encuentran las siguientes especies químicas:

- 4(S)-(3-ciclopentiloxi-4-difluorometoxifenil)-1-(N-(2-(6-metilpiridil))-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidona.
- 4(S)-(4-metoxi-3-(3R)-tetrahidrofuriloxi)fenil)-1-(N-(2-(6-metilpiridinil))-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidona.
- (4S)-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(2,6-dimetilfenil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidona.
- (4R)-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(2-metilfenil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidona

De otra parte, las reivindicaciones 28 y 29 se refieren a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto acorde con la reivindicación 1 y un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

6.1.2 Sustento Descriptivo

La invención consiste en inhibidores de la enzima fosfodiesterasa 4 (PDE4) que presentan el núcleo 2-pirrolidona-4-(fenilo sustituido), los métodos para preparar los compuestos y las composiciones que los contienen. En particular, los compuestos de la invención se relacionan con análogos de rolipram que no inducen emesis u otros efectos secundarios.

Por su parte, la descripción señala que el compuesto rolipram cuyo desarrollo comenzó como antidepresivo, inhibe selectivamente la enzima PDE4 y se ha convertido en un agente estándar para clasificar los subtipos de la enzima PDE. Los primeros trabajos

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 38024
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. N° PCT/04 - 34582

en el campo de la PDE4 se centraron en la depresión e inflamación y posteriormente se extendieron para incluir indicaciones tales como demencia. Otros desarrollos clínicos de rolipram y otros inhibidores de PDE4 de primera generación fueron dejados de lado, debido al perfil de efectos secundarios de estos compuestos. El efecto secundario más importante en primates es emesis, en tanto que los efectos secundarios más importantes en roedores son desgranulación testicular, debilitamiento de la musculatura lisa vascular, efectos psicotrópicos, mayor secreción de ácido gástrico y erosión de estómago. En seres humanos el efecto secundario más importante comprende náuseas y emesis. (Fl. 15)

6.2. Determinación del estado de la técnica

6.2.1. Fecha determinante para el análisis comparativo

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 16 de octubre de 2001, que corresponde a la fecha de la prioridad invocada respecto de la solicitud US 60/329,314.

La fecha de la prioridad fue tomada en cuenta para el estudio de patentabilidad, según obra en los folios 341 y 343 del expediente en estudio.

6.2.2. Documentos del estado de la técnica

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos, anteriores a la fecha de la prioridad invocada y relacionados con la materia de la solicitud en estudio.

No.	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO 9528926	"PDE IV inhibitors for treating multiple sclerosis"	1995-11-02
D2	US 4012495	"4-(polyalkoxyphenyl)-2-pyrrolidones"	1977-03-15
D3	WO 9307141	"Heterocyclic 3-phenylpyrrolidin-2-ones, their preparation and use for the manufacture of a medicament for inhibiting tumor necrosis factor production"	1993-04-15
D4	WO 9219594	"Pyrrolidinones"	1992-11-12
D5	XP 002224384	"Inhibition of cyclic adenosine-3',5'-monophosphate phosphodiesterase from vascular smooth muscle by rolipram analogues"	1989

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 38024

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. N° PCT/04 - 34582

D6	Artículo 1	"Influence of temperature on the enantioseparation of rolipram and structurally related racemates on chiracel-OD"	1996
----	------------	---	------

6.3. Nivel Inventivo

Según lo dispuesto en el artículo 18 de la misma 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"*.

El estado de la técnica, al tenor de lo dispuesto en el artículo 16 de la misma Decisión, comprende *"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"*.

El Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina recientemente ha dicho sobre este requisito, lo siguiente:

"A objeto de establecer si el requisito de nivel inventivo se encuentra cumplido, será necesario determinar si, a juicio del experto medio, los conocimientos integrantes del estado de la técnica pueden conducir a la invención, es decir, si, con tales conocimientos, él habría alcanzado la solución reivindicada para el problema técnico de que se trate. Sin embargo, no podrá exigírsele que tenga en cuenta la totalidad de los documentos o de las solicitudes de patentes anteriores que no hayan sido publicadas, o que se publiquen con posterioridad a su examen. La doctrina ha señalado que, "si bien dichas solicitudes se asimilan al estado de la técnica para enjuiciar la novedad, esta asimilación no debe llevarse a cabo para apreciar el nivel inventivo" (FERNÁNDEZ NOVOA, Carlos; GÓMEZ SEGADE, José Antonio: "La modernización del Derecho Español de patentes". Editorial Montecorvo S.A., Madrid, p. 87). El Tribunal ha manifestado sobre el particular que "uno es el examen que realiza el técnico medio respecto de la novedad y otro el que se efectúa con respecto al nivel inventivo; si bien en uno y otro se utiliza como parámetro de referencia el 'estado de la técnica', en el primero, se coteja la invención con las anterioridades existentes dentro de aquélla, cada uno (sic) por separado, mientras que en el segundo (nivel inventivo) se exige que el técnico medio que realiza el examen debe partir del conocimiento general que él tiene sobre el estado de la técnica y realizar el cotejo comparativo con su apreciación de conjunto, determinando si con tales conocimientos técnicos existentes ha podido o no producirse tal invención". Proceso N° 12-IP-98, PATENTE DE INVENCION: "COMPOSICIONES DETERGENTES COMPACTAS CON ALTA ACTIVIDAD CELULASA", publicado en la Gaceta Oficial N° 428, del 16 de abril de 1999).

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 38024

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. N° PCT/04 - 34582

(...)

No tendrá nivel inventivo el objeto de la invención que reproduzca, en lo sustancial, la función, los medios y el resultado de otro que forme parte del estado de la técnica. Tampoco lo tendrá la combinación que busque obtener un efecto conocido, sobre la base de materiales, propiedades o procedimientos también conocidos, toda vez que no bastará la sustitución de un elemento por otro cuyas propiedades sean conocidas como productoras de aquel efecto”¹.

Además, el Tribunal aclara:

“Resulta pertinente, a los efectos del artículo 4 de la Decisión 344, definir qué se entiende por “obvio” y por “evidente” a fin de determinar qué se debe entender por nivel inventivo.

Lo obvio es aquello que salta a la vista de manera clara y directa; lo “que se encuentra o pone delante de los ojos, muy claro o que no tiene dificultad”. Lo evidente consiste en la “certeza clara y manifiesta de la que no se puede dudar; cierto, claro, patente y sin la menor duda.”

En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no es consecuencia clara y directa de dicho estado.

Este Tribunal, al respecto, manifiesta que “Tal y como lo establece Gómez Segade (...) el inventor debe reunir los méritos que le permitan atribuirse una patente, sólo si la invención fruto de su investigación y desarrollo creativo constituye ‘un salto cualitativo en la elaboración de la regla técnica’, actividad intelectual mínima que le permitirá que su invención no sea evidente (no obvia) del estado de la técnica. Es decir, que con el requisito del nivel inventivo, lo que se pretende es dotar al examinador técnico de un elemento que le permita afirmar o no si a la invención objeto de estudio no se habría podido llegar a partir de los conocimientos técnicos que existían en ese momento dentro del estado de la técnica (...) Proceso 13-IP-2004, sentencia de 31 de marzo del 2004. Caso: solicitud de patente “TRIHIDRATO DE (2R,3S)-3-TERT-BUTOXICARBONILAMINO-2-HIDROXI-3-FENILPROPIONATO DE 4-ACETOXI-2-BEZOILOXI-5B, 20-EPOXI-1, 7B, 10B-TRIHIDROXI-9-OXO-TAX-11-EN-13-ILO”².

1 Proceso 41-IP-2006

2 Proceso 83-IP-2009

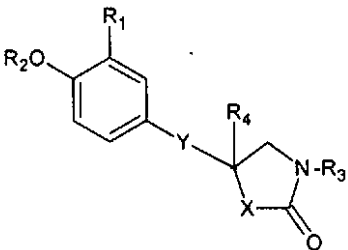
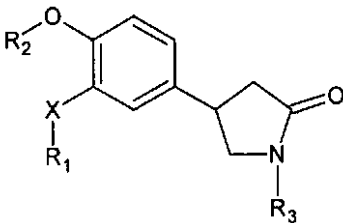
REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 38024
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. N° PCT/04 - 34582

Visto lo anterior, se advierte que la solicitud estudiada no cumple con el requisito de nivel inventivo, toda vez que un técnico medianamente versado en la materia hubiera podido derivar de manera evidente el objeto reivindicado a partir de las enseñanzas contenidas en el estado de la técnica, tal como lo muestra el análisis presentado a continuación.

6.3.1 Análisis de Diferencias técnicas con respecto a D1

Anterioridad D1	Materia Reivindicada
 R₁: alquilo C₁ a C₆ o heterociclo u -OR₅ R₅ es: alquilo C₁ a C₆, alqueno C₂ a C₆ o un anillo heterociclo, arilo, aralquilo. R₂: alquilo C₁ a C₄ R₃: -H, alquilo C₁ a C₆, arilo sustituido por un grupo alcanilo C₁ a C₆ R₄: -H, alquilo C₁ a C₆ X: CH₂ Y: enlace directo	 R₁ es alquilo C₁ a C₈ o heterociclo seleccionado entre: tetrahydrofurano, tetrahidropirano, tetrahidrotieno, pirrolidino, isoxazolino, furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidino, indolilo, quinolino, isoquinolino y naftiridino y que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno y arilo, entre otros. Arilo seleccionado entre fenilo, naftilo y bifenilo X es O R₂ es alquilo C₁ a C₄, R₃ es CH₂CONHR₅ R₅ es arilo seleccionado entre fenilo, naftilo y bifenilo, un grupo heterocíclico seleccionado entre tetrahydrofurano, tetrahidropirano, tetrahidrotieno, pirrolidino, isoxazolino, furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidino, indolilo, quinolino, isoquinolino y naftiridilo y que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno y arilo, entre otros.

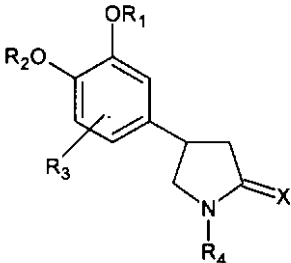
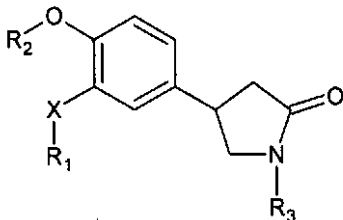
Luego se hacer el análisis comparativo con D1, que es el documento más cercano del estado del arte, es posible observar que la única diferencia consiste en la incorporación de un grupo carboxamido intermedio entre el nitrógeno del anillo de pirrolidin-2-ona y el grupo arilo o heterocíclico que forma parte de las sustituciones características de la estructura Markush.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 38024
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. N° PCT/04 - 34582

6.3.2 Análisis de Diferencias técnicas con respecto a D2

Anterioridad D2	Materia Reivindicada
 R₁ y R₂: es hidrocarbano hasta 18 átomos o alquilo C₁ a C₅ sustituido por halógeno R₃: -H o metoxi R₄: -H o alquilo de C₁ a C₅, fenilo, naftilo, tolil, xililo o alcanilo C₁ a C₆ X: O	 R₁ es alquilo C₁ a C₈ o heterociclo seleccionado entre: tetrahydrofuranilo, tetrahydropiranilo, tetrahydrotienilo, pirrolidinilo, isoxazolinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo y naftiridinilo y que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno y arilo, entre otros. Arilo seleccionado entre fenilo, naftilo y bifenilo X es O R₂ es alquilo C₁ a C₄, R₃ es CH₂CONHR₅ R₅ es arilo seleccionado entre fenilo, naftilo y bifenilo, un grupo heterocíclico seleccionado entre tetrahydrofuranilo, tetrahydropiranilo, tetrahydrotienilo, pirrolidinilo, isoxazolinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo y naftiridinilo y que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno y arilo, entre otros.

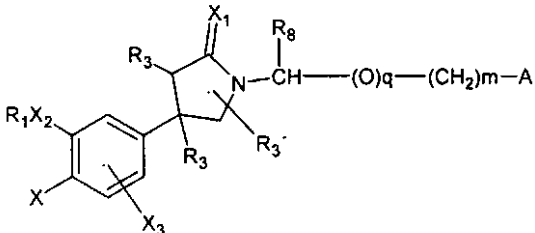
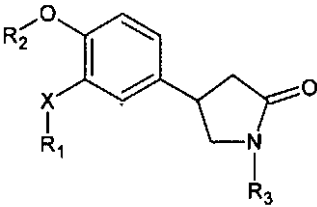
Como se observa, la diferencia entre la materia reivindicada y D2 es que el sustituyente que acompaña el nitrógeno heteroatómico sobre el anillo de pirrolidina no incluye ninguna sustitución tipo CH₂CONHR₅ sino de tipo alquilo C₁₋₅ o de naturaleza carbocíclica como fenilo y naftilo, entre otras. De esta manera, es posible que la estructura revelada en D2 contenga sustituyentes tipo alcanilo con cadena carbonada de 1 a 6 átomos, pero no sustituyentes alquil-carboxamido-arilo.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 38024
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. N° PCT/04 - 34582

6.3.3 Análisis de Diferencias técnicas con respecto a D3

Anterioridad D3	Materia Reivindicada
 R₁: alquilo C₁ a C₁₂ X₂: O X: YR₂, halógeno o nitro, Y es O y R₂ es CH₃ X₃: H R₃: H R₃: H X₁: O R₈: H q: 0 a 1 m: 0 a 2 A: (2-, 3- ó 4-piridilo); 4-morfolinilo; 4-piperidinilo; (2- ó 3- tienilo); (1-,2-,4- ó 5- imidazolilo); (2- ó 5- pirimidinilo), (4- ó 5-tiazolilo).	 R₁ es alquilo C₁ a C₈ o heterociclo seleccionado entre: tetrahydrofurano, tetrahidropirano, tetrahidrotieno, pirrolidinilo, isoxazolinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo y naftiridinilo y que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno y arilo, entre otros. Arilo seleccionado entre fenilo, naftilo y bifenilo X es O R₂ es alquilo C₁ a C₄, R₃ es CH₂CONHR₅ R₅ es arilo seleccionado entre fenilo, naftilo y bifenilo, un grupo heterocíclico seleccionado entre tetrahydrofurano, tetrahidropirano, tetrahidrotieno, pirrolidinilo, isoxazolinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo y naftiridilo y que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno y arilo, entre otros.

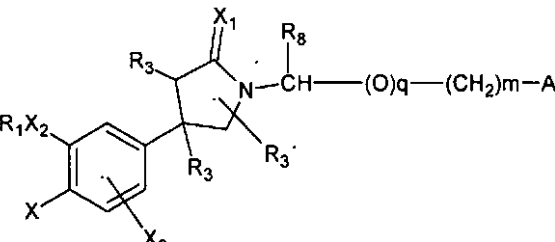
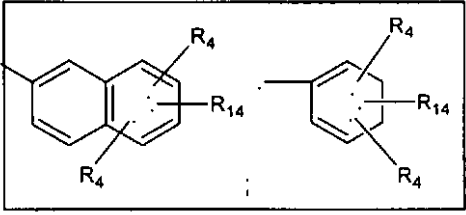
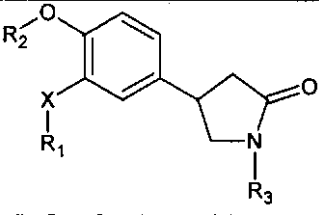
Como se observa, la diferencia con respecto a D3 consiste en que el sustituyente que ocupa la posición 1 sobre el heteroátomo de nitrógeno en el anillo de pirrolidin-2-ona, no es de tipo CH₂CONHR₅ sino de tipo CH₂-O-CH₂-heterociclilo, donde el anillo heterocíclico es de piridilo, morfolinilo, piperidinilo, tienilo, imidazolilo, pirimidinilo y tiazolilo.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 38024
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. N° PCT/04 - 34582

6.3.4 Análisis de Diferencias técnicas con respecto a D4

Anterioridad D4	Materia Reivindicada
 R_1X_2 X X_3 R_3 R_3' X_1 R_8 $(O)q$ $(CH_2)m$ A R_1: alquilo C₁ a C₁₂ X_2: O X: YR₂, halógeno o nitro, Y es O y R₂ es CH₃ X_3: H R_3: H R_3': H X_1: O R_8: H q: 0 a 1 m: 0 a 2 A:  R_4 R_{14} R_4 R_{14} R_4: H, Br, F, Cl	 R_1 es alquilo C₁ a C₈ o heterociclo seleccionado entre: tetrahydrofurano, tetrahidropirano, tetrahidrotieno, pirrolidino, isoxazolino, furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo y naftiridinilo y que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno y arilo, entre otros. Arilo seleccionado entre fenilo, naftilo y bifenilo X es O R_2 es alquilo C₁ a C₄, R_3 es CH₂CONHR₅ R_5 es arilo seleccionado entre fenilo, naftilo y bifenilo, un grupo heterocíclico seleccionado entre tetrahydrofurano, tetrahidropirano, tetrahidrotieno, pirrolidino, isoxazolino, furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo y naftiridinilo y que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno y arilo, entre otros.

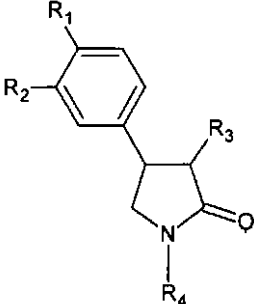
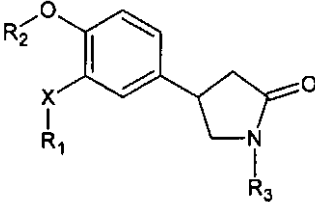
En relación con D4, la diferencia es que el sustituyente que ocupa la posición 1 sobre el heteroátomo de nitrógeno en el anillo de pirrolidin-2-ona, no es de tipo CH₂CONHR₅ sino de tipo CH₂-O-CH₂-arilo, donde el anillo carbocíclico es de fenilo y naftilo.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 38024
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. N° PCT/04 - 34582

6.3.5 Análisis de Diferencias técnicas con respecto a D5

Anterioridad D5	Materia Reivindicada
 R₁: OMe R₂: OMe, O(CH₂)₃-COOEt, O(CH₂)₃-CONH-<i>n</i>-Bu R₃: H, Me, COOH, COOEt R₄: H, Me, COMe, Ph, Bz, CPh	 R₁ es alquilo C₁ a C₈ o heterociclo seleccionado entre: tetrahydrofurano, tetrahydropirano, tetrahydrotieno, pirrolidino, isoxazolino, furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolino, imidazolino, piridilo, pirimidino, indolilo, quinolino, isoquinolino y naftiridino y que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno y arilo, entre otros. Arilo seleccionado entre fenilo, naftilo y bifenilo X es O R₂ es alquilo C₁ a C₄, R₃ es CH₂CONHR₅ R₅ es arilo seleccionado entre fenilo, naftilo y bifenilo, un grupo heterocíclico seleccionado entre tetrahydrofurano, tetrahydropirano, tetrahydrotieno, pirrolidino, isoxazolino, furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolino, imidazolino, piridilo, pirimidino, indolilo, quinolino, isoquinolino y naftiridino y que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno y arilo, entre otros.

Con respecto a D5, la diferencia consiste en que el sustituyente que ocupa la posición 1 sobre el heteroátomo de nitrógeno en el anillo de pirrolidin-2-ona, no es de tipo CH₂CONHR₅ sino de tipo COMe, Ph, CPh.

REPÚBLICA DE COLOMBIA

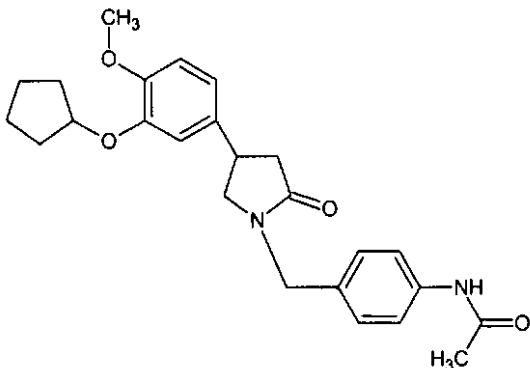
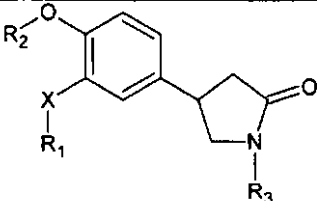
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 38024

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. N° PCT/04 - 34582

6.3.6 Análisis de Diferencias técnicas con respecto a D6

Anterioridad D6	Materia Reivindicada
	 R₁ es alquilo C₁ a C₈ o heterociclo seleccionado entre: tetrahydrofurano, tetrahidropirano, tetrahidrotieno, pirrolidinilo, isoxazolinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo y naftiridinilo y que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno y arilo, entre otros. Arilo seleccionado entre fenilo, naftilo y bifenilo X es O R₂ es alquilo C₁ a C₄, R₃ es CH₂CONHR₅ R₅ es arilo seleccionado entre fenilo, naftilo y bifenilo, un grupo heterocíclico seleccionado entre tetrahydrofurano, tetrahidropirano, tetrahidrotieno, pirrolidinilo, isoxazolinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo y naftiridilo y que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno y arilo, entre otros.

Como se observa, la diferencia con D6 es que el sustituyente de la posición 3 sobre el anillo de fenilo, corresponde a un anillo carbocíclico y no heterocíclico como en el caso de la materia reivindicada y, por otra parte, el sustituyente sobre el nitrógeno heteroatómico del anillo de pirrolidin-2-ona, no presenta la estructura CH₂CONHR₅ en la posición 1 sino CH₂PhNHCOCH₃.

6.3.7 Del problema técnico y el efecto inesperado

De acuerdo con la descripción, la solicitud es una alternativa terapéutica para el tratamiento de síndromes neurológicos mediante la inhibición efectiva de la fosfodiesterasa PDE-4.

Los compuestos 4-(fenilo sustituido)-2-pirrolidinona presentan inhibición mejorada de la fosfodiesterasa con respecto al compuesto de referencia rolipram y muestran selectividad con respecto a la inhibición de otras clases de fosfodiesterasa PDE. Otros

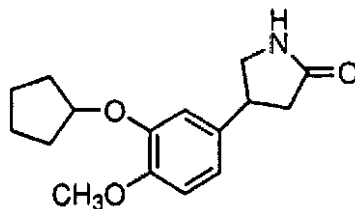
REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 38024
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. N° PCT/04 - 34582

compuestos asociados a la inhibición de las isoenzimas PDE-4 son piclamilast, CP-840 y ariflo que sean catalogados como agentes antiinflamatorios útiles en el tratamiento de enfermedades como la artritis.

Los análogos de rolipram inhiben selectivamente la actividad de la enzima PDE-4, pero presentan efectos secundarios marcados como náusea, emesis, degranulación testicular, debilitamiento de la musculatura lisa vascular, efectos psicotrópicos y aumento en la secreción de ácido gástrico con la consecuente erosión estomacal.



Rolipram

De esta manera, los compuestos reivindicados se definen como inhibidores selectivos de la enzima PDE-4 que presentan ciertas ventajas asociadas a un mejor perfil de efectos secundarios. (Fls. 15 a 17)

En relación con lo anterior, vale decir que no existe en el expediente evidencia técnica que demuestre la reducción de los efectos secundarios asociados a los nuevos análogos estructurales de rolipram reivindicados, pues los estudios de actividad incluidos en la descripción a partir del ejemplo 9 (Fls. 86 a 91) corresponden a ensayos *in vivo*, realizados con el fin de caracterizar la actividad farmacológica de los compuestos como agentes moduladores neurológicos por su capacidad de inhibir la enzima PDE-4, que no se refieren a la reducción de los efectos secundarios mencionados anteriormente.

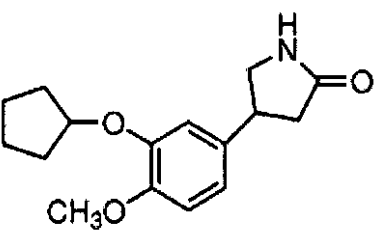
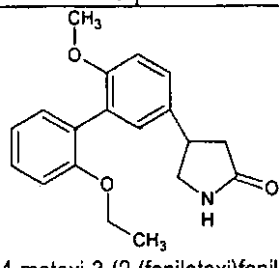
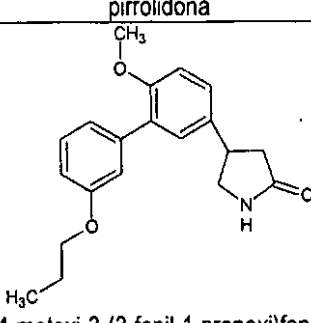
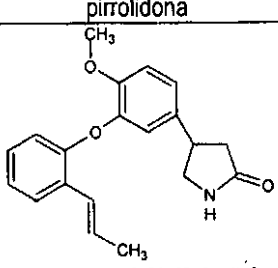
En consecuencia, el efecto técnico valorado se deriva de la capacidad de los compuestos para inhibir la actividad de la enzima PDE-4 y se ratifica con los datos de IC₅₀ presentados junto con el memorial de respuesta del 5 de septiembre de 2008.

Ahora bien, según la Tabla I (Fls. 310 a 314), los compuestos presentan los siguientes resultados de concentración mínima inhibitoria:

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 380241
Por la cual se deniega una patente de invención

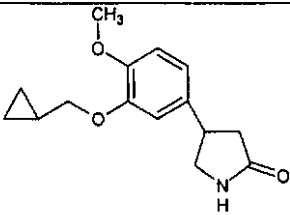
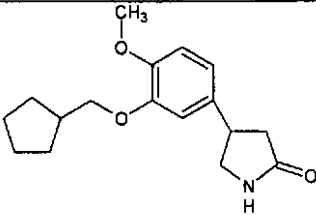
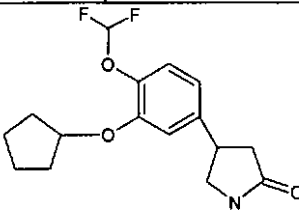
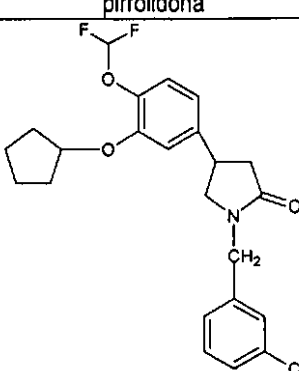
Rad. N° PCT/04 - 34582

Ejemplo	Compuesto	PDE4D6 IC ₅₀ (nM)
Compuesto de referencia	 Rolipram	290
3A	 4-(4-metoxi-3-(2-(feniletoxi)fenil)-2-pirrolidona	87,41
3B	 4-(4-metoxi-3-(3-fenil-1-propoxi)fenil)-2-pirrolidona	280.22
3C	 4-[4-metoxi-3-[1-(3-fenil-2-propenil)oxifenil]-2-pirrolidona	990,94

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 380241
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. N° PCT/04 - 34582

Ejemplo	Compuesto	PDE4D6 IC ₅₀ (nM)
3D	 4-[4-metoxi-3-(2-ciclopropiletoxi)fenil]-2-pirrolidona	537,03
3E	 4-[4-metoxi-3-(2-ciclopentiletoxi)fenil]-2-pirrolidona	257,04
3F	 4-[4-difluorometoxi-3-ciclopentoxifenil]-2-pirrolidona	467,74
4D	 (4S)-1-(3-clorobencil)-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidona	1165,91

Como se observa, ninguno de los compuestos relacionados en la tabla anterior presenta sustitución tipo CH₂CONHR₅ sobre el heteroátomo de la pirrolidin-2-ona. De otro lado, la descripción de la solicitud (Fls. 263 a 271) indica que el radical R₃ siempre

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 38024'

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. N° PCT/04 - 34582

es un grupo metil-carboxamido sustituido, a su vez, por arilo o heterociclo. De acuerdo con esto, no es posible demostrar el efecto técnico de la solicitud en razón a que los resultados de actividad que reposan en el expediente, son medidos sobre estructuras que no presentan esta clase de sustituciones.

Por otra parte, con la finalidad de presentar datos para los compuestos dentro del género reivindicado, esto es, cuando el radical R_3 es de tipo CH_2CONHR_5 , junto con el memorial de respuesta la solicitante allega una tabla (Fls. 333 y 334) con la cual concluye que toda la serie presenta actividades inhibitorias IC_{50} menores a 200nM.

Sin embargo, para llegar a afirmar que todos los resultados hallados en las pruebas de actividad fueron menores al límite de 200nM, se requiere un diseño experimental en el que se detallen las características del modelo utilizado y los resultados encontrados para cada compuesto, dado que es bien sabido en el arte que resulta equivocado extrapolar resultados y reportar de manera genérica efectos biológicos sin que exista el sustento técnico respectivo.

Adicionalmente, para poder afirmar que la diferencia estructural es la causa de un efecto biológico inesperado, es necesario efectuar la respectiva comparación con los compuestos más cercanos que sólo incluyen sustituciones tipo carbonil-arilo sobre el heteroátomo del anillo de pirrolidin-2-ona.

Siendo así, es evidente que el efecto inesperado del compuesto reivindicado no se encuentra demostrado, toda vez que los compuestos para los cuales se indicó actividad biológica no presentaban la restricción relacionada con las connotaciones específicas del radical R_3 sobre el anillo heterocíclico, de lo cual se deriva la falta de nivel inventivo de la solicitud.

Se observa, entonces, que en relación con el efecto farmacológico no existe una relación de causalidad entre las diferencias técnicas señaladas por esta Superintendencia en los traslados de fondo y las destacadas por la solicitante, así como tampoco se establece que en la investigación y desarrollo de los compuestos reivindicados con actividad inhibidora de PDE4 existan series que superan la actividad biológica del rolipram y sus análogos.

Por las razones expuestas, una persona medianamente versada en la materia hubiera derivado de manera evidente tanto los elementos técnicos estructurales que definen los compuestos reivindicados como el efecto técnico asociado al farmacóforo, a partir de sus conocimientos básicos y las enseñanzas de [D1 y D5] o [D2 y D5] o [D3 y D5] o [D4 y D5], las cuales permiten anticipar todas las características de la materia reivindicada.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 38024

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. N° PCT/04 - 34582

En consecuencia, la materia reivindicada no puede acceder al privilegio solicitado, pues al tenor del artículo 18 de la Decisión 486 carece de nivel inventivo.

6.4. Respuesta a los argumentos de la solicitante

Con relación a los argumentos de la solicitante, allegados con motivo de la notificación de fondo, se determinó que:

En relación con D1, la solicitante manifiesta que *"En esta fórmula R_3 se define como H, alquilo, arilo, aralquilo o arilo opcionalmente sustituido por uno o dos grupos CH_3 mientras que en el compuesto acá reivindicado el radical R_3 corresponde a CH_2CONHR_5 . Dicho compuesto no anticipa ni sugiere el compuesto acá reivindicado de tal manera que una persona versada en la materia no habría llegado al compuesto de la presente invención en vista de las sustituciones sobre el nitrógeno del compuesto revelado en el documento D1"*. (Fl. 330, párrafo 2)

Al respecto, es preciso señalar que si bien D1 no enseña una sustitución de tipo CH_2CONHR_5 sobre el átomo de nitrógeno del anillo de pirrolidina, tampoco existe relación de causalidad entre la diferencia estructural y el efecto farmacológico señalados por la solicitante, pues de acuerdo con D1 los derivados de pirrolidin-2-ona son capaces de modular la actividad de las fosfodiesterasas PDEIV.

De esta manera, la incorporación del grupo específico CH_2CONHR_5 no configura un salto cualitativo en la regla técnica, toda vez que los compuestos conservan la actividad y, además, no reposa en el expediente evidencia técnica que sustente algún tipo de superioridad biológica en la serie de compuestos reivindicados.

Sobre D2, la solicitante afirma que *"Dentro de los compuestos específicos revelados en el documento D2 se divulgan los siguientes: 4-(3-benciloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidona [Compuesto 4(o)], y 4-(3-metaliloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidona [Compuesto 4(s')]. Revela igualmente los compuestos del ejemplo 5 cuando R es $-CH_3$ o $-COCH_3$. Ninguno de estos compuestos anticipa o sugiere los compuestos del género acá reivindicado de tal manera que una persona versada en la materia no habría llegado al compuesto de la presente invención en vista de las sustituciones sobre el nitrógeno del compuesto revelado en el documento D2"*. (Fl. 330, último párrafo)

Sobre el particular, cabe decir que contrario a lo afirmado por la solicitante, D2 no sólo contiene los ejemplos específicos citados por ella (o) y (s'), sino que también relaciona una estructura genérica de fórmula (I) para la cual se presenta un sustituyente tipo R_4 sobre el heteroátomo del anillo de pirrolidin-2-ona, que puede llegar a ser un átomo de

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 38024

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. N° PCT/04 - 34582

hidrógeno, una cadena alquílica de 1 a 5 átomos de C, un anillo de fenilo, naftilo, tolilo, xililo o un grupo alcanilo de 1 a 6 átomos. (Fls. 237, 238 y 336 a 340)

Así las cosas, si bien el antecedente no indica específicamente que R_4 puede ser un grupo de tipo CH_2CONHR_5 en el que R_5 es fenilo, naftilo o bifenilo, heterociclo, sí establece que puede ser alcanilo o un grupo aromático, es decir, es claro que en razón a que el efecto inesperado atribuido a la serie de compuestos reivindicados no se encuentra demostrado y a que con base en las diferencias estructurales que precisamente señala la solicitante, esto es, la incorporación de un grupo CH_2CONHR_5 cuando en el antecedente D2 sólo se menciona la presencia de un grupo CO-alquilo o de un anillo aromático, es claro que la solicitud estudiada carece de nivel inventivo pues, contrario a lo afirmado por la interesada, una persona medianamente versada en la materia con base en sus conocimientos básicos y las enseñanzas de D2 y D5, hubiera podido derivar sin mayor esfuerzo de su parte tanto los elementos estructurales que definen los compuestos reivindicados como su actividad biológica. Esto en razón a que en D5 se contempla la posibilidad de que el sustituyente R_4 sobre el átomo de nitrógeno del anillo de pirrolidin-2-ona pueda ser de tipo COMe, CPh, conservando la actividad como inhibidores PDE-IV.

Es decir, la presencia o ausencia del grupo carboxamido no interfiere en el efecto farmacológico de los compuestos y basta con el grupo carbonilo sustituido para que los compuestos exhiban resultados importantes en términos de actividad.

La solicitante también indica que:

"A diferencia de la anterioridad D3, el compuesto de la presente invención enseña que el grupo R_3 (sustitución sobre el nitrógeno) corresponde a CH_2CONHR_5 . Por lo tanto, el compuesto revelado en D3 no anticipa ni sugiere los compuestos del género acá reivindicado de tal manera que una persona versada en la materia no habría llegado al compuesto de la presente invención en vista de las sustituciones sobre el nitrógeno del compuesto revelado en el documento D3.

(...)

En dicha fórmula el grupo pirrolidina en todos los compuestos reivindicados están sustituidos en la posición 1 por el grupo $-CHR_8(O)_9-(CH_2)_m-A$ a diferencia del compuesto de la presente solicitud el cual está sustituido en la posición 1 por el radical R^3 correspondiente a $-CH_2CONHR^5$.

Por lo tanto, una persona versada en la materia no habría llegado al compuesto de la presente invención en vista de la sustitución sobre el nitrógeno del compuesto revelado en el documento D4". (Fls. 331, párrafo 3 y 332, párrafos 1 y 2)

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 38024

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. N° PCT/04 - 34582

En relación con lo expuesto, si bien D3 no divulga la presencia del grupo $\text{CH}_2\text{CONHR}_5$ sobre el heteroátomo del anillo de 2-pirrolidin-2-ona, en la publicación sí se establece que el sustituyente incorporado sobre el heteroátomo presenta mayor complejidad, por lo que puede ser de tipo $-\text{CH}(\text{R}_8)-(\text{O})_q-(\text{CH}_2)_m-\text{A}$ para el que R_8 es $-\text{H}$, q es 0 ó 1, m es 0 ó 2 y A es (2,3 ó 4-piridil), 4-morfolinil, 4-piperidinil, (1-,2-,4- ó 5-imidazolil), 2 ó 3-tienil, entre otros.

Es decir, aún cuando la publicación no mencione su actividad farmacológica como inhibidor de PDE-IV, al combinar sus enseñanzas con las de D5 es posible anticipar las características estructurales de los compuestos reivindicados, en la medida que el sustituyente ubicado sobre el heteroátomo puede presentar un grupo carbonilo y un anillo de tipo heterocíclico y porque D5 divulga la actividad del grupo farmacofórico como inhibidor PDE-IV.

Al respecto, es pertinente señalar que el análisis de altura inventiva realizado por esta Superintendencia siempre tuvo en cuenta las enseñanzas que en conjunto revelaron los antecedentes D3 y D5. En este sentido, los argumentos de la solicitante desconocen las enseñanzas de D5, el cual establece las posiciones de sustitución más representativas para análogos de Rolipram y contempla la posibilidad de que sobre el heteroátomo de pirrolidin-2-ona se incorpore un grupo COMe o COPh, los cuales si bien no son de tipo carboxamido-arilo, si son un claro indicio de que ya se había contemplado la posibilidad de incorporar un grupo carbonilo-arilo, sin que por ello se modificara la actividad. Adicionalmente, debe tenerse en cuenta que los datos aportados por la solicitante no divulgan las condiciones del diseño experimental ni los datos que se reportan para cada compuesto, motivo por el cual no demuestran que la materia reivindicada tenga un efecto técnico inesperado frente a los antecedentes citados.

En lo que respecta a las enseñanzas de D4, vale decir que aplica lo ya dicho para D3, dado que responden a patrones de sustitución similares con la salvedad de que en D4 claramente se atribuye actividad como inhibidor PDE-IV a la serie de compuestos allí divulgada, situación que corrobora el hecho de que el efecto técnico señalado por la solicitante no resulta inesperado, como quiera que fue anticipado por las enseñanzas que en conjunto divulgan las publicaciones D4 y D5.

De otra parte, la solicitante manifiesta que:

"Los compuestos revelados en D5 no tienen un sustituyente $\text{CH}_2\text{CONHR}^5$ sobre el átomo de nitrógeno de la pirrolidona como ocurre en la presente invención. En efecto, en el documento D5, el átomo de nitrógeno sobre la pirrolidona se encuentra no sustituido o sustituido por CH_3 , COCH_3 , fenilo, bencilo o CO-fenilo". (Fl. 332, párrafo 5)

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 38024

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. N° PCT/04 - 34582

"(...) con el fin de presentar datos para los compuestos dentro del género reivindicado, esto es, cuando R3 es -CH₂CONHR⁵, los siguientes compuestos presentan actividades inhibitorias IC₅₀ menores a 200nM.

Ejemplo No.	Nombre del compuesto
7C	4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(2-metilfenil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidona
7G	4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(3-clorofenil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidona
7H	4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(4-piridil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidona
7J	4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(4-cloro-2-fluorofenil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidona
7W	4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(4-pirimidinil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidona
7X	4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(3-(5-metilisoxazol))-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidona
7Z	4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(2-(4,5-dimetiltiazolil))-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidona
7BB	4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(3,4-dimetoxifenetil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidona
7CC	4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(2-piridinil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidona
7DD	4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(3-piridinil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidona
7FF	4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(3-(4-metoxipiridinil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidona

[...] El simple hecho de que el estado de la técnica describa un género de compuestos amplio no le sugiere a una persona versada en la materia los compuestos específicos dentro del género reivindicado. Es más, los compuestos específicos descritos en las anterioridades no caen dentro del alcance del género de compuestos reivindicado ni tampoco sugiere compuestos que caigan dentro de dicho género. Adicionalmente, se ha demostrado que la actividad farmacológica de los compuestos reivindicados es superior a la revelada en el estado de la técnica lo cual ha quedado en evidencia con los valores IC₅₀ de los compuestos de la invención donde R3 es -CH₂CONHR⁵". (Fis. 333 y 334)

Sin embargo, como se ha señalado, aún cuando D5 no señale que el sustituyente corresponde a un grupo carboxamido sustituido por arilo, sí contempla que pueda ser de tipo carbonilo-arilo, tal como lo ha señalado la solicitante.

Adicionalmente, debe agregarse que aún cuando no se contempla una sustitución carboxamido sobre el heteroátomo del anillo de pirrolidin-2-ona, sí existe un grupo carbonilo igualmente sustituido por arilo, a pesar de lo cual la actividad inhibidora de PDE-IV se conserva.

Por otro lado, se insiste que es necesario tener en cuenta que la solicitante no demostró el efecto biológico superior del objeto reivindicado, pues se limitó a indicar

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 38024
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. N° PCT/04 - 34582

que toda la serie que presenta grupos $\text{CH}_2\text{CONHR}_5$ sobre el heteroátomo del anillo de 2-pirrolidin-2-ona reporta actividad IC_{50} inferior a 200nM, sin que para llegar a tal afirmación existiera la prueba correspondiente al diseño experimental utilizado para obtener estos datos y sin tener en cuenta la variabilidad de los ejemplos 7C a 7FF de la tabla aportada, cuando una persona normalmente versada en la materia sabe que resulta equivocado extrapolar datos sin que exista el soporte técnico respectivo y cuando la memoria descriptiva no contiene datos para la serie delimitada por la solicitante.

En virtud de lo anterior, es evidente que las enseñanzas técnicas que en conjunto revelan las publicaciones [D1 y D5] o [D2 y D5] o [D3 y D5] o [D4 y D5] una persona medianamente versada en ciencias farmacéuticas se encontraba en capacidad de derivar los elementos técnicos característicos de la materia reivindicada, por lo que se infiere razonablemente que la solicitud carece de nivel inventivo.

Por otra parte, el examen de patentabilidad no desvirtúa el nivel inventivo de la solicitud con base en géneros funcionales y estructurales, como equivocadamente lo señala la solicitante, en razón a que el examen cita antecedentes que contemplan compuestos específicos ampliamente reconocidos en la terapéutica de enfermedades asociadas a la actividad de la fosfodiesterasa PDE-IV, como es el caso de rolipram, cuyas enseñanzas sirvieron para demostrar con claridad el efecto técnico asociado al grupo farmacofórico, sin que, por el contrario, la solicitante lograra demostrar la relación de causalidad entre la diferencia estructural que reiteradamente ha señalado sobre el sustituyente del heteroátomo de pirrolidina y la actividad biológica citada en términos genéricos, cuando afirmó que todos los ejemplos presentaban actividad IC_{50} inferior a 200nM.

En consecuencia, es clara la falta de altura inventiva del objeto reivindicado.

Sobre D6, la solicitante afirma: *"Los compuestos revelados en D6 no proporcionan ninguna sugerencia de compuestos donde R^3 es $-\text{CH}_2\text{CONHR}^5$ ".* (Fl. 332, párrafo 7)

Al respecto, es preciso señalar que en efecto ninguno de los compuestos allí divulgados presenta un sustituyente tipo $\text{CH}_2\text{CONHR}_5$ sobre el heteroátomo del anillo de 2-pirrolidin-2-ona. Sin embargo, los ejemplos sí contemplan la posibilidad de que presenten grupos alquil-arilo, sin que por ello se pierda la actividad farmacológica que poseen, dado que dichos compuestos corresponden a una serie de análogos estructurales de rolipram (compuesto de referencia, Tabla I), es decir, de un inhibidor selectivo del AMPC cíclico – activado por PDE-IV.

Así las cosas, un técnico medianamente versado en la materia al combinar las

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 38024
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. N° PCT/04 - 34582

enseñanzas de las publicaciones D6 y D5 le es posible anticipar los elementos característicos de los compuestos reivindicados, dado que las diferencias estructurales citadas por la solicitante no producen una actividad farmacológica superior o inesperada frente a las enseñadas por D6.

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:

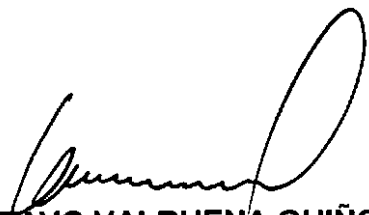
ARTICULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada "DERIVADOS 4-(4-ALCOXI-3-HIDROXIFENIL)-2-PIRROLIDONA COMO INHIBIDORES DE PDE-4 PARA EL TRATAMIENTO DE SÍNDROMES NEUROLÓGICOS".

ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución a la doctora Margarita Castellanos Abondano, en su calidad de apoderada de Memory Pharmaceuticals Corporation, o a quien haga sus veces, entregándole copia de la misma y advirtiéndole 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 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los 27 JUL. 2010

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


GUSTAVO VALBUENA QUIÑONES

Doctora
MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO
Calle 94A N° 7A - 09
Bogotá D.C.
202068

202068