

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 43503
Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04 - 39958

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en el artículo 4, numeral 5 del decreto 2153 de 1992, y

CONSIDERANDO

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 30 de abril de 2004, bajo el número 04039958, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada: "DERIVADOS FENIL-PIPERAZINA COMO INHIBIDORES DE LA REABSORCIÓN DE LA SEROTONINA", que corresponde a la solicitud internacional PCT/DK02/00659 del 2 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 cumple con los requisitos establecidos. En consecuencia, con fundamento en lo dispuesto en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se requirió al peticionario en dos oportunidades para que se pronunciara sobre las objeciones efectuadas a la solicitud.

CUARTO: Que el solicitante atendió oportunamente a los requerimientos formulados presentando aclaraciones. Finalmente mediante escritos radicados el 26 de noviembre de 2007 y el 18 de abril de 2008, allegó un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual se ajusta a las prescripciones establecidas en el artículo 34 de la mencionada Decisión, y solicita la división de la solicitud original, petición que fue aceptada y que cursa bajo el expediente N° PCT/04 - 39958 A.

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, contenidas en los folios 120 a 122 del expediente en estudio, no cumplen con los requisitos de patentabilidad. La reivindicación 5 carece de novedad, y de la 1 a la 4 no cumplen con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

1. Objeto de la invención

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en: Compuestos

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

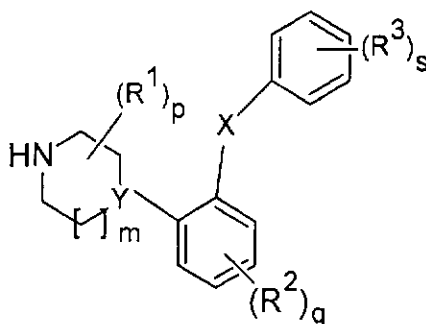
RESOLUCIÓN N° 43503

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04 - 39958

derivados de fenil-piperazina.

Las reivindicaciones 1 a 4, se refieren a una composición farmacéutica caracterizada por un compuesto de la fórmula (I):



Y la reivindicación 5, al compuesto de formula I.

El problema planteado es la necesidad de composiciones farmacéuticas caracterizadas por compuestos que son inhibidores de la reabsorción de la serotonina, para el tratamiento, por ejemplo, de la depresión, los trastornos del pánico, trastorno compulsivo, ansiedad, entre otros.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona compuestos de fórmula (I), procedimientos para su preparación y composiciones farmacéuticas que emplean dichos compuestos.

2. Determinación del estado de la técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 4 de octubre de 2001, que corresponde a la fecha de prioridad invocada respecto de la solicitud DK PA 2001 01466. La fecha de prioridad fue tomada en cuenta para el estudio de patentabilidad, según obra a folio 152 del expediente en estudio.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró el siguiente documento anterior a la fecha de prioridad y relacionado con la materia de solicitud en estudio:

No.	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO0149678	SUBSTITUTED PHENYL – PIPERAZINE DERIVATES, THEIR PREPARATION AND USE.	12 de Julio del 2001

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 43503
Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04 - 39958

3. Novedad

El artículo 16 de la Decisión 486 establece que “una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica.”

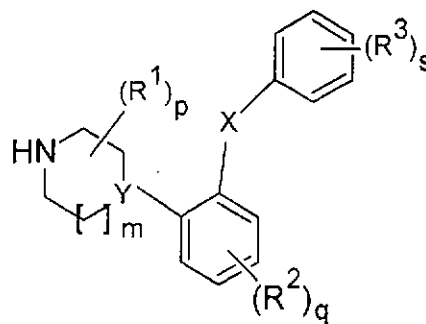
Así mismo, que “el estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público, por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.”

Por su parte, el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina ha dicho:

“(…) para que una invención sea novedosa se requiere que no esté comprendida en el estado de la técnica, es decir, que antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o de la prioridad reconocida, ni la innovación ni los conocimientos técnicos que de ella se desprenden hayan sido accesibles al público, entendiendo que la difusión de la información que se menciona debe ser detallada y suficiente para que una persona versada en la materia pueda utilizar esa información a fin de explotar la invención.”¹

En el presente caso, el objeto propuesto en la reivindicación 5 no presenta un resultado novedoso, pues al comparar elemento por elemento con la anterioridad, se encuentra que:

Dicha reivindicación se refiere al compuesto de fórmula I:



Mientras que D1 (folios 150 a 109) enseña compuestos derivados de fenil-piperazina utilizados para el tratamiento de la depresión y la psicosis, caracterizados por unirse a los receptores 5HT_{1A} con altas afinidades, potente actividad de la inhibición de la reabsorción de la serotonina y/o afinidad por el receptor D4 y/o el D3.

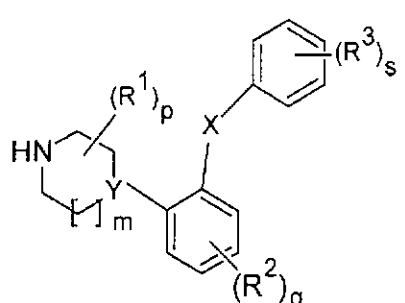
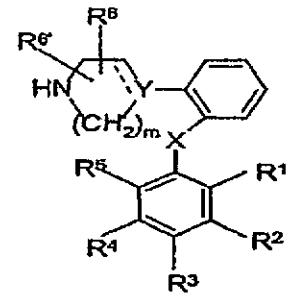
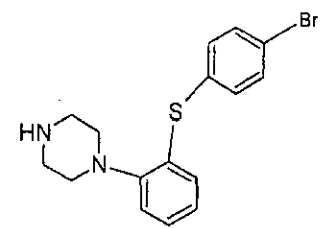
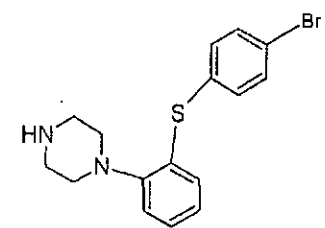
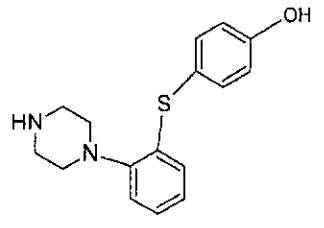
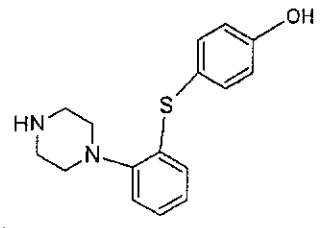
Al comparar el objeto de la solicitud con D1, se tiene que:

¹ Proceso 156 IP 2006

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 43503
 Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04 - 39958

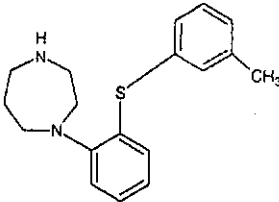
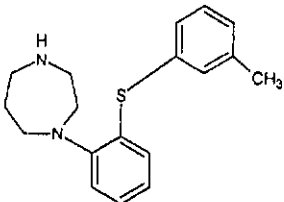
SOLICITUD	DOCUMENTO D1
	 III
 En donde: m es 1; p = 0; q es 0; X es S; s es 1 R3 es halógeno (Bromo); Y es N. 1-[2-(4-(Bromofenilsulfanil)fenil]piperazina)	 No hay enlace. R ⁶ y R ⁶ son hidrógeno; m es 2. Y es N; X es S R3 es halógeno (Bromo) R1, R2, R4 y R5 son hidrógeno 1-[2-(4-(Bromofenilsulfanil)fenil]piperazina)
 En donde: m es 1; p = 0; q es 0; X es S; s es 1 R3 es hidroxil; Y es N. 1-[2-(4-hidroxifenilsulfanil)fenil]piperazina	 No hay enlace. R ⁶ y R ⁶ son hidrógeno; m es 2. Y es N; X es S R3 es hidroxil. R1, R2, R4 y R5 son hidrógeno 1-[2-(4-hidroxifenilsulfanil)fenil]piperazina

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 43503

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04 - 39958

	
En donde: m es 2; p = 0, q es 0; X es S; s es 1 R3 es alquilo C₁₋₆; Y es N. 1-[2-(3-metilfenilsulfanil)fenil][1,4] diazepan	No hay enlace. R⁶ y R⁶ son hidrógeno; m es 3. Y es N; X es S R2 es alquilo C₁₋₆ R1, R3, R4 y R5 son hidrógeno. 1-[2-(3-metilfenilsulfanil)fenil][1,4] diazepan

Tras hacer los respectivos reemplazos de sustituyentes puede observarse que los compuestos específicos de la anterioridad D1 (folio 106 líneas 17-27 y folio 109 líneas 1-3 que son intermediarios de síntesis) son iguales a los compuestos de la presente solicitud.

Además, el elemento característico del compuesto reivindicado (reivindicación 5) ya era conocido en D1, encontrándose entonces comprendido en el estado de la técnica, de lo cual se concluye que la solicitud en estudio no cumple con el requisito de novedad.

4. 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.”

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.”

A su vez, sobre este requisito el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina recientemente ha dicho:

“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 (...). En este punto conviene advertir 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

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 43503
Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04 - 39958

de referencia el 'estado de la técnica', en el primero, se coteja la invención con las 'anterioridades' existentes dentro de aquella, 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, determinado si con tales conocimientos técnicos existentes ha podido o no producirse tal invención."²

El documento más cercano en el estado de la técnica es D1, el cual enseña composiciones farmacéuticas de compuestos derivados de fenil-piperazinas caracterizadas por unirse a receptores 5HT_{1A}, con altas afinidades, potente inhibición de la reabsorción de la serotonina y/ o los ligandos D3 y D4, útiles en el tratamiento de la depresión, ansiedad, pánico, desórdenes compulsivos, fobia social, desórdenes alimenticios, psicosis y desórdenes neurológicos como isquemia y demencia senil.

La diferencia entre lo pretendido para protección y D1, es que en la solicitud las composiciones farmacéuticas se caracterizan por tener compuestos derivados de fenilpiperazinas no sustituidas en el nitrógeno de la piperazina, mientras que en la anterioridad son composiciones farmacéuticas de compuestos derivados de fenilpiperazinas que tienen sustitución en el nitrógeno de la piperazina por un grupo indoil (folio 106, líneas 7-10).

Esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja a las composiciones reivindicadas, en comparación con las composiciones del estado de la técnica más cercano (D1), porque no presentan un efecto superior como inhibidores de la reabsorción de la serotonina (ver folio 64 y folios 123-125).

Así que el problema técnico planteado en esta solicitud, consistente en la necesidad de composiciones farmacéuticas caracterizadas por compuestos que son inhibidores de la reabsorción de la serotonina para el tratamiento por ejemplo de la depresión, los trastornos del pánico, el trastorno compulsivo, la ansiedad, entre otros, ya había sido solucionado mediante las composiciones farmacéuticas de compuestos derivados de fenil-piperazinas que se encuentran sustituidas en el nitrógeno de la piperazina por un grupo indoil. De manera que las composiciones reivindicadas son una alternativa a las composiciones conocidas, porque no presentan un efecto superior como inhibidores de la reabsorción de la serotonina.

Luego de conocer D1, un experto medio en la materia fácilmente hubiera sugerido remover el grupo indoil por mecanismos de retrosíntesis de los compuestos que caracterizan las composiciones farmacéuticas de D1 (folio 106, líneas 7-10), y así lograr las composiciones farmacéuticas (caracterizadas por un compuesto de fórmula general I) reivindicadas (folio 108, líneas 1-5) que no parecen tener un efecto superior como inhibidores de la reabsorción de la serotonina.

2 Proceso 192 IP 2005

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 43503
Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04 - 39958

En este sentido, las reivindicaciones 1 a 4 resultan obvias para el experto medio en la materia, en consecuencia carecen de nivel inventivo.

5. Respuesta a los argumentos del solicitante

El solicitante sostiene que "todos los compuestos divulgados en la reivindicación 5 son compuestos de fenilsulfanil, y en D1 ningún compuesto fenilsulfanil es revelado. Todos los compuestos específicamente descritos en D1 son compuestos fenoxi, por tanto D1 no afecta la novedad de la reivindicación 5."

Sin embargo, de acuerdo con el examen de patentabilidad realizado es claro que D1 sí afecta la novedad de la reivindicación 5.

En efecto, el interesado basa la novedad de lo pretendido en que D1 sólo describe de manera específica los compuestos fenoxi, lo cual no es correcto, ya que como se puede observar claramente en la estructura III de la página 11, folio 108 y página 13, folio 109, corresponde a la estructura reclamada en la actual solicitud. Además, si bien es cierto que los compuestos mencionados como ejemplos de D1 corresponden a fenoxi, el estado de la técnica no se limita a los compuestos específicos de los ejemplos encontrados en la anterioridad, sino que incluye toda enseñanza técnica que haya sido accesible al público y que pueda derivarse de la descripción escrita u oral contenida en el documento. Así mismo, la reivindicación 5 es una selección de la estructura III de D1, la cual no es nueva; no hay una nueva enseñanza (estructural) técnica evidente que le confiera novedad, y el sustituyente definido como X=S se divulga específicamente en D1. Por consiguiente, los ejemplos son ilustrativos para una invención, mas no son restrictivos para ésta.

Como se observa en el análisis de novedad, los compuestos reivindicados son conocidos en el estado del arte como compuestos intermediarios de los derivados de fenilpiperazinas, sustituidas en el nitrógeno de la piperazina por un grupo indoil, motivo por el cual afecta la novedad de la solicitud. Además, el hecho de que a estos se les determine otro tipo de uso o función no les confiere novedad.

Ahora, en cuanto a los argumentos enunciados en forma general sobre el nivel inventivo de la solicitud, el interesado manifiesta que "partiendo de D1 una persona versada distinguiría que los compuestos divulgados en este son liqandos 5HT1a. Igualmente notaría que algunos de los compuestos divulgados en D1 también exhiben actividad farmacológica adicional, como por ejemplo de reabsorción de serotonina y/o la actividad ligante de D3/D4 (folio 138, líneas 12-17). (...) No obstante, a partir de este documento no se conoce nada sobre las propiedades de inhibición de transporte de serotonina de los compuestos de fenilsulfanil (folio 138, líneas 19-22). Por lo tanto, no es evidente para una persona versada remover la fracción de indol con el fin de obtener los compuestos de la presente invención.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

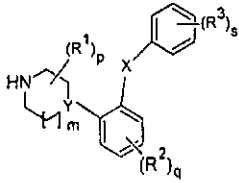
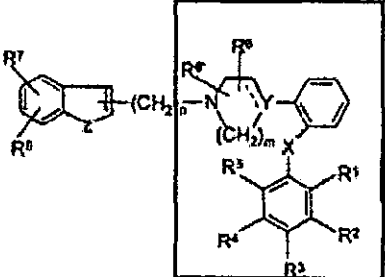
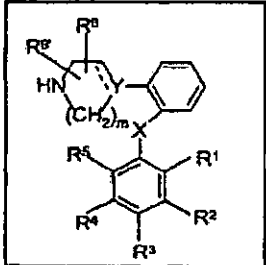
RESOLUCIÓN N° 43503

Por la cual se niega una patente de invención

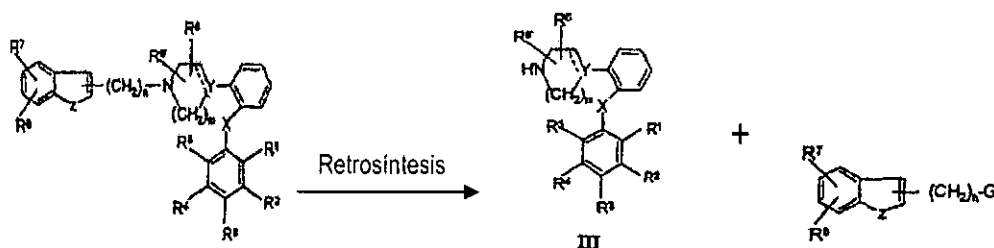
Rad. N° PCT/04 - 39958

Cualquier químico farmacéutico al observar la estructura de los compuestos en D1 asumiría que indol es esencial para cualquier actividad de inhibición de la reabsorción de serotonina que los compuestos puedan presentar (folio 138, líneas 23-28). Adicionalmente (...) el estudio publicado por Matzen (J. Med. Chem, 43,1149, 2000) (...) concluiría que el grupo indol es fundamental para la actividad de a inhibición de la reabsorción de serotonina (folio 139, líneas 6-20)".

Sin embargo, es posible observar:

SOLICITUD	COMPUESTOS DE LA ANTERIORIDAD D1	COMPUESTOS INTERMEDIARIOS DE LA ANTERIORIDAD D1
 Teniendo en cuenta la reivindicación 1. En donde: Y es N X es S m es 1 o 2 p es 0 q es 0 s es 0, 1, 2 R3 es halógeno, alquilo, alquiloxi, alquilsulfanilo, hidroxi, haloalquilo	 Teniendo en cuenta la reivindicación 1. En donde: Y es N X es O o S m es 2 o 3 R6 y R6' son hidrógeno I R1, R2 y R3, R4 y R5 son hidrógeno, halógeno, alquilo, hidroxi, alquilsulfanilo	 Teniendo en cuenta la reivindicación 1. En donde: Y es N X es O o S m es 2 o 3 R6 y R6' son hidrógeno I R1, R2 y R3, R4 y R5 son hidrógeno, halógeno, alquilo, hidroxi, alquilsulfanilo

De lo anterior, es claro que una persona versada en la materia puede determinar la actividad farmacológica de los compuestos intermediarios, los cuales pueden ser obtenidos de manera evidente por mecanismos de retrosíntesis, tal como lo describe la reacción divulgada en D1:



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 43503
Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04 - 39958

Lo anterior, con el fin de observar si tiene la misma o una actividad superior, ya que el grupo farmacofórico (en el recuadro) que corresponde a los compuestos reivindicados, es el mismo.

En cuanto a lo señalado por el solicitante, en relación a que D1 por si solo no alentaría a la persona versada en la materia a sustituir un oxígeno en la fracción fenoxi por un azufre para obtener los compuestos sulfanilfenil, reivindicados, este despacho difiere, ya que claramente a la luz de la reivindicación 1 y el aparte descriptivo de D1, X puede ser S o O (folio 106, línea 20), de manera que se concluye que D1 sí divulga que se puede sustituir el oxígeno por el azufre, y que al variar de heteroátomo la actividad farmacológica no se ve afectada.

Esto también se hace evidente en el aparte descriptivo de la solicitud, pues en los ejemplos citados a folio 40 se encuentran compuestos de fenil sulfanil y fenoxi, como preferidos de la invención. Adicionalmente, al observar la reivindicación 1 del primer capítulo reivindicatorio (folio 65), se encuentra que X puede ser O o S. También resulta evidente que la variación del heteroátomo tampoco influye en la actividad farmacológica. El simple hecho de restringir los compuestos tal como se observa en el segundo capítulo reivindicatorio, no le confiere a lo sustentado en el aparte descriptivo, ni novedad ni nivel inventivo.

Aunque los compuestos presentan actividad como inhibidores de la serotonina, al compararlos con los datos del aparte descriptivo (folio 64), se encuentra que el IC50 es menor de 200nM, más preferiblemente es menor de 100nM, más preferiblemente por debajo de 50 nM, y los de interés particular el IC50 menor de 10nM, mientras que en los anexados por el solicitante (folios 123-124), y de manera específica, los compuestos varían en un IC50 entre 2.4 y 120nM.

De este modo, no se observa una ventaja sorprendente o inesperada sobre los compuestos del estado de la técnica más cercano (folio 152), ya que estos además de presentar una potente actividad de inhibición de la recaptación de la serotonina (columna 2), también presentan una afinidad por los receptores 5 HT1A (columna 1) y son afines por el receptor D4 y/o D3. Por tal motivo, estas actividades combinadas les confieren una mayor ventaja sobre los de la solicitud en el tratamiento de múltiples patologías.

En cuanto al documento anexado por el solicitante, en el que se demuestra que por la remoción del grupo indoil hay una reducción del efecto de absorción de serotonina y que dicho grupo indoil es fundamental para la reabsorción de ésta y, por lo cual, la persona versada sería desalentada al remover el grupo indoil al asumir que esto sería perjudicial para la inhibición de la reabsorción de la serotonina se aclara que este documento habla específicamente de la unión del grupo indol con fracciones de anilina y no de la fracción indol unido a uno de los nitrógenos de la piperazina. Ahora

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 43503

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04 - 39958

bien, tal como lo detalla el mismo documento en el folio 147, es evidente que a partir de los resultados obtenidos la actividad de la reabsorción de serotonina está determinada por muchos factores como por ejemplo, la distancia entre la fracción indol y el átomo de nitrógeno básico, o en algunos casos, la unión de la fracción de indol a las anilinas pueden disminuir la actividad de reabsorción de la serotonina con respecto al indol solo.

También aclara, que la fracción indol puede no ser suficiente para tener en cuenta la inhibición de la reabsorción de la serotonina, y que el modo en que la fracción indol interactúa con el sitio de reabsorción de serotonina, probablemente es modulado por la naturaleza de la anilina.

Al tener en cuenta que la actividad sobre la reabsorción de la serotonina en la anterioridad D1, tiene que ver específicamente con la unión del indol a una molécula de (fenilsulfanilfenilpiperazina o fenoxifenilpiperazina en uno de los nitrógenos de la piperazina), la cual en características químicas es diferente a unir un indol con una anilina, el experto medio en la materia, puede, conociendo las enseñanzas de la actividad del indol (el cual puede aumentar o disminuir al unirse a otras moléculas), tomar los compuestos intermediarios de D1 y determinar el efecto de retirar este grupo indol tal como fue evaluado por el documento anexado por el solicitante en busca de un efecto inesperado, ya que la naturaleza química de los compuestos en ambos documentos son diferentes.

En consecuencia, con fundamento en lo dispuesto en los artículos 16 y 18 de la Decisión 486, se denegará la patente, toda vez que a pesar de la respuesta del interesado a la notificación de fondo, no cumple con los requisitos de novedad y nivel inventivo.

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: Negar el privilegio de patente de invención a la creación denominada: "DERIVADOS FENIL-PIPERAZINA COMO INHIBIDORES DE LA REABSORCIÓN DE LA SEROTONINA".

ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente al doctor Emilio Ferrero, en su calidad de apoderado de la sociedad H. Lundbeck A/S., o a quien haga sus veces, el contenido de la presente resolución, entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición ante el Superintendente de Industria

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 4 3 5 0 3

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04 - 39958

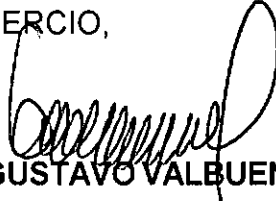
y Comercio al momento de notificarse o dentro de los 5 días hábiles siguientes.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los

30 OCT. 2008

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


GUSTAVO VALBUENA QUIÑONES

Doctor
EMILIO FERRERO
Carrera 4 N° 72 – 35
Bogotá D.C.

MS
202068