

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 5 247,8
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04 - 43908

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

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 12 de mayo de 2004, con el No. 04043908, por la doctora Jimena Escobar Uribe, en su calidad de apoderada de Novartis AG, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "AMIDAS DE ÁCIDO ANTRANÍLICO Y SU USO FARMACÉUTICO DE LAS MISMAS", que corresponde a la solicitud internacional PCT/EP02/12445 del 7 de noviembre de 2002.

SEGUNDO: Que efectuado el examen de forma, en cuanto a los requisitos que debe reunir la solicitud y cumplidas las exigencias legales establecidas en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en materia de patentes (PCT), el reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, 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 el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se requirió a la solicitante mediante Oficio No. 5676, notificado el 15 de mayo de 2009 y Oficio No. 12843, notificado el 20 de noviembre de 2009, para que se pronunciara sobre las objeciones efectuadas a la solicitud en cuanto a la carencia de claridad y concisión de acuerdo con las exigencias del artículo 30 de la Decisión 486. Así mismo, se indicó que tanto los métodos como los usos de determinados compuestos para el tratamiento de enfermedades, se encuentran excluidos de patentabilidad de conformidad con los artículos 14 y 20 de la citada Decisión. Y finalmente, mediante los mencionados Oficios, se requirió a la solicitante para que se pronunciara en cuanto a la ausencia de novedad y nivel inventivo.

CUARTO: Que mediante escrito radicado el 6 de agosto de 2009, la doctora Dilia María Rodríguez D'Aleman presentó sustitución de poder otorgada a su favor por la doctora Jimena Escobar Uribe, la cual se encontró que reúne los requisitos legales.

52478

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 5 247 8
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04 - 43908

QUINTO: Que la solicitante mediante escritos radicados el 24 de septiembre de 2009 y 12 de marzo de 2010, dio respuesta a los Oficios Nos. 5676 y 12843, respectivamente. En los escritos la solicitante presentó argumentos a favor de la claridad, excepciones a la patentabilidad, novedad y el nivel inventivo de la solicitud. Adicionalmente, allegó nuevo capítulo reivindicatorio el cual cumple con lo prescrito en el artículo 34 de la Decisión 486.

SEXTO: 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.*"

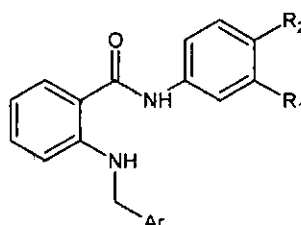
SÉPTIMO: Que las nuevas reivindicaciones 1 a 8, contenidas en los folios 124 a 127, no cumplen con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

7.1. Objeto de la invención

El objeto de la presente solicitud de patente de invención se refiere a nuevos derivados de amida de ácido antranílico, a procesos para su preparación, a su aplicación en un proceso para el tratamiento del cuerpo humano o animal y al uso de los mismos.

Al respecto, se sabe que ciertas enfermedades están asociadas con la angiogénesis desregulada, por ejemplo enfermedades ocasionadas por la neovascularización, como son las retinopatías, la degeneración macular relacionada con la edad, la psoriasis, la hemangioblastoma, la hemangioma, entre otras. Los derivados amida de ácido antranílico de fórmula (I) presentan propiedades farmacológicas porque inhiben la actividad de la tirosin-cinasa del receptor VEGF, el crecimiento de tumores y la proliferación celular dependiente de la actividad del receptor VEGF.

Concretamente, las reivindicaciones 1 a 6 reclaman amidas de ácido antranílico de la fórmula:

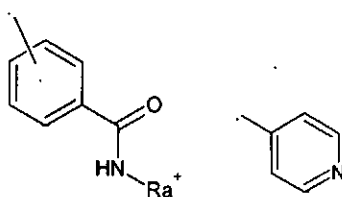


REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 5 247 8^a
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04 - 43908

En donde Ar está representado por la fórmula (Ia) o (Ib):

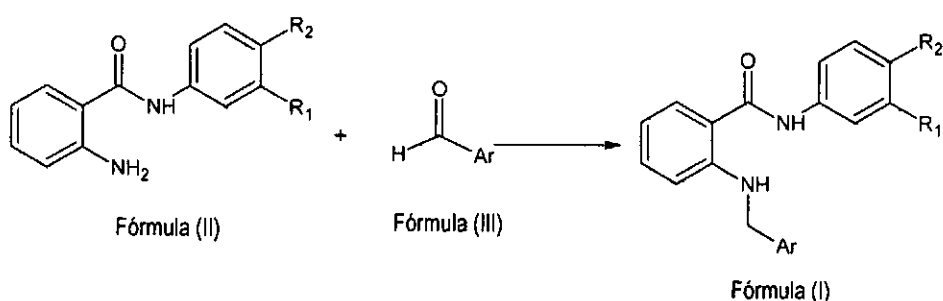


En particular, se reivindican los compuestos:

- 2-[4-piridinilmetil]amino-N-[4-(1-propinil)-3-(trifluorometil)fenil]-benzamida; y,
- N-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-2-[(1-oxi-piridin-4-ilmetil)amino]benzamida.

La reivindicación 7 se refiere a una preparación farmacéutica que comprende una amida de ácido antranílico de la fórmula (I).

Y la reivindicación 8, a un proceso para la preparación de una amida de ácido antranílico de la fórmula (I), mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (II) con un compuesto carbonilo de la fórmula (III) en presencia de un agente reductor.



7.2. Determinación del estado de la técnica

7.2.1. Fecha determinante para el análisis comparativo

Las fechas para determinar el estado de la técnica son el 8 de noviembre de 2001 y el 5 de junio de 2002, que corresponden a las fechas de la prioridad invocadas respecto de las solicitudes GB 0126901.8 y 0212917.9, respectivamente.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 5 247 8'
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04 - 43908

Las fechas de la prioridad fueron tenidas en cuenta para el estudio de patentabilidad, según obra a folios 138 y 140 del expediente en estudio.

7.2.2. Documentos del estado de la técnica

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

No.	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO 0027820	"N-aryl(thio)anthranilic acid amide derivatives, their preparation and their use as VEGF receptor tyrosine kinase inhibitors"	2000-05-18
D2	Artículo 1	"Phenylamino-pyrimidine (PAP) – derivatives: as new class of potent and highly selective PDGF-receptor autophosphorylation inhibitors" ¹	1996

7.3. 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 ha dicho sobre este requisito, lo siguiente:

"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."

¹ Zimmermann, Jürg. et al. Phenylamino-pyrimidine (PAP) – derivatives: as new class of potent and highly selective PDGF-receptor autophosphorylation inhibitors. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, Vol. 6, No. 11, pp. 1221-1226, 1996.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 5 247 8
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04 - 43908

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."

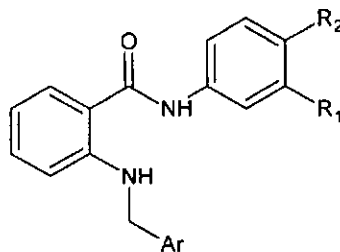
En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado 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 "TRIHDRATO 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"^{m2}.

Visto lo anterior, se advierte que la solicitud estudiada no cumple con el requisito de nivel inventivo, por las razones que se exponen a continuación:

7.3.1. La solicitud en estudio

Como ya se expuso, la presente solicitud de patente reivindica amidas de ácido antranílico de la fórmula:



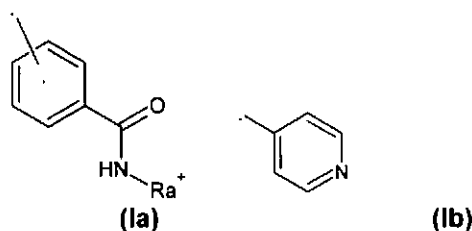
En donde Ar está representado por la fórmula (Ia) o (Ib):

2 Proceso 83-IP-2009

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 5 247 8
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04 - 43908

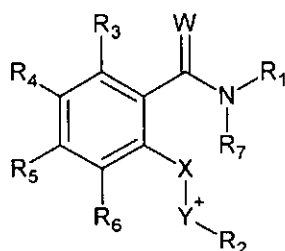


En particular, se reivindican los compuestos:

- 2-[[3-[(metilamino)carbonil]-fenil]metil]amino-N-[3-(trifluorometil)-fenil]benzamida;
- 2-[4-piridinilmetil]amino-N-[4-(1-propinil)-3-(trifluorometil)fenil]-benzamida;
- 2-[4-piridinilmetil]amino-N-[4-(1-propinil)fenil]benzamida;
- N-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-2-[(1-oxi-piridin-4-ilmetil)amino]benzamida;
- N-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-2-[(1-oxi-piridin-4-ilmetil)amino]benzamida; y,
- Sal clorhidrato de 2- [4- piridinilmetil] amino-N- [4- [(Z) -1- propenil] -3-(trifluorometil) fenil] -benzamida.

7.3.2. El estado de la técnica

La anterioridad D1 revela estructuras que presentan el núcleo:



Dichos compuestos presentan actividad como inhibidores de receptor de tirosin quinasa VEGFR.

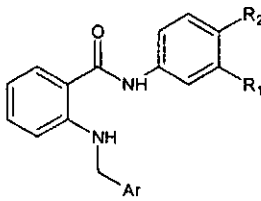
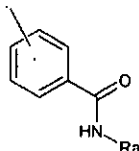
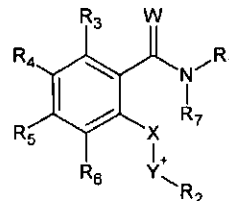
Con base en estas características, a continuación se realiza una comparación estructural de la materia reivindicada y el antecedente:



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 52478
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04 - 43908

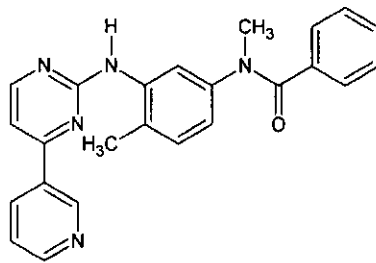
Materia Reivindicada	Antecedente D1
(Fis. 86 a 89)  Donde: i) Ar está representado por la subfórmula (Ia)  R_a es H o alquilo C₁₋₄ R₁ es H o trifluorometilo, y R₂ es H, halógeno, alquilo C₂₋₇, alquenilo C₂₋₇ o alquinilo C₂₋₇. o ii) Ar está representado por el N-óxido de la subfórmula (Ib)  R₁ es H o trifluorometilo, y R₂ es H, flúor, cloro, bromo, propilo, propenilo, propinilo i) Ar está representado por la subfórmula (Ib)  R₁ es H o trifluorometilo, y R₂ es H, propilo, propenilo, propinilo	(Fis. 61 a 69, 106 y 107)  Donde: W es O o S X es NR₈ Y es CR₉R₁₀-(CH₂)_n <u>R₉ y R₁₀ son cada uno independientemente H o alquilo inferior, y</u> <u>n es un número elegido entre 0 y 3, o</u> R₁ es arilo R₂ es un grupo mono o bicíclico heteroarilo que contiene uno o más átomos de N R₃, R₄, R₅ y R₆ son cada uno independientemente del otro H <u>R₇ y R₈ son H o alquilo inferior</u> O un N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 5 247 8
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04 - 43908

Por su parte, la anterioridad D2 revela estructuras que presentan el núcleo:

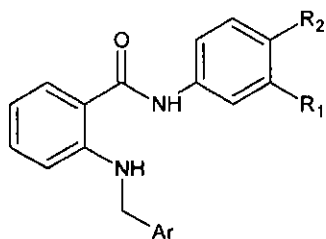
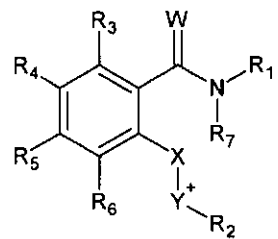
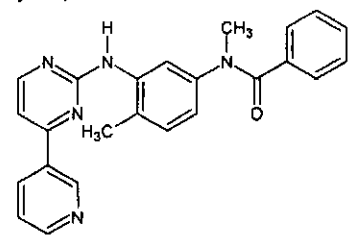


7.3.3. Evaluación de las diferencias técnicas

La solicitud se diferencia de D1, en la incorporación de átomos tipo halógeno sobre el anillo de fenilo que sustituye el átomo de nitrógeno del grupo carboxamido tipo Cl ó en la incorporación del grupo trifluorometilo en posición diferente a la señalada en los ejemplos más representativos de la invención.

Con respecto a D2, la diferencia consiste en que el antecedente incluye un grupo aromático adicional a la estructura farmacofórica, dicha estructura corresponde a un anillo de pirimidina. Y entre el anillo de fenilo intermedio y el anillo de pirimidina sustituido por piridina, se omite incluir un átomo de carbono adicional y, por ello, se enlaza directamente al grupo amino.

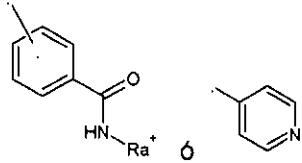
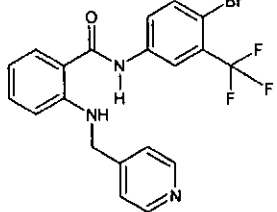
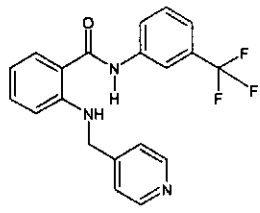
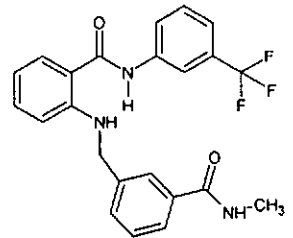
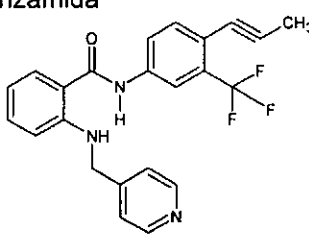
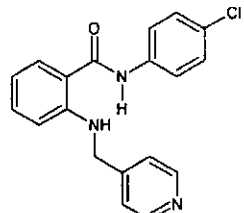
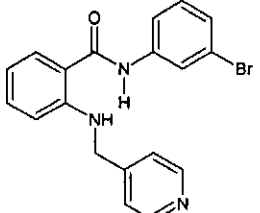
De esta manera, las diferencias técnicas halladas entre la solicitud y los antecedentes son las siguientes:

Materia Reivindicada	Antecedente D1	Antecedente D2
Cláusula 1.  Donde	Fls. 64, 67 a 69 	Ejemplo 12, Fl. 101 

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 5 247 8
Por la cual se deniega una patente de invención

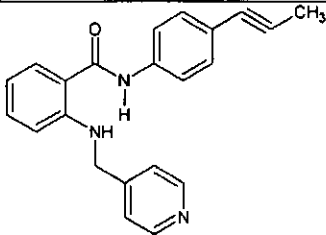
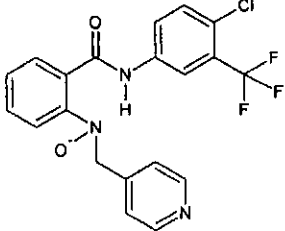
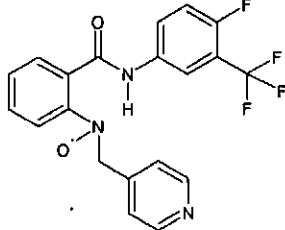
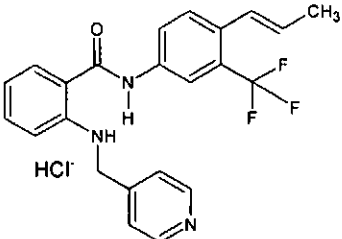
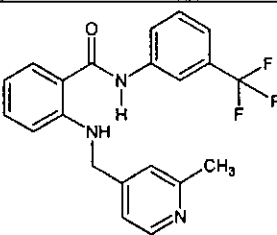
Rad. PCT/04 - 43908

Materia Reivindicada	Antecedente D1	Antecedente D2
Ar es 		
Ejemplo 2. 2-[4-piridinilmetil]amino-N-[4-bromo-3-(trifluorometil)-fenil]benzamida 	2-[4-piridinilmetil]amino-N-[3-(trifluorometoxi)fenil]benzamida 	
Cláusula 6. 2-[[3-[(metilamino)carbonil]-fenil]metil]amino-N-[3-(trifluorometil)-fenil]benzamida  2-[4-piridinilmetil]amino-N-[4-(1-propinil)-3-(trifluorometil)fenil]-benzamida  2-[4-piridinilmetil]amino-N-[4-(1-propinil)fenil]benzamida	2-[(4-piridil)metil]amino-N-(4-clorofenil)benzamida  2-[(4-piridinil)metil]amino-N-(3-bromofenil)benzamida  2-[(4-piridil)metil]metilamino-N-[3-trifluorometil]fenil]benzamida	

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 5 247 8
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04 - 43908

Materia Reivindicada	Antecedente D1	Antecedente D2
 N-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-2-[(1-oxi-piridin-4-ilmetil)amino]benzamida  N-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-2-[(1-oxi-piridin-4-ilmetil)amino]benzamida  Sal clorhidrato de 2-[4-piridinilmetil]amino-N-[4-[(Z)-1-propenil]-3-(trifluorometil)fenil]-benzamida 		

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 5 247 8'
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04 - 43908

7.3.4. El problema técnico objetivo y el efecto inesperado

De acuerdo con la memoria descriptiva de la solicitud, la invención corresponde a nuevos derivados de amida de ácido antranílico, a procesos para su preparación y a su aplicación en el tratamiento de enfermedades asociadas a la angiogénesis como, por ejemplo, la neovascularización ocular en el caso de retinopatías, la degeneración macular, la psoriasis, las enfermedades inflamatorias, las enfermedades neoplásicas, entre otras.

Los derivados de amida de ácido antranílico se presentan como una alternativa terapéutica para la inhibición de la angiogénesis, mediante la modulación de la actividad de la tirosin-cinasa del receptor VEGF.

Así, el problema técnico objetivo que la invención pretende resolver mediante la identificación del núcleo de amida de ácido antranílico, es la necesidad de crear una alternativa farmacoterapéutica para el manejo de enfermedades asociadas a la generación de neoplasias a través de la modulación del receptor VEGFR de tirosin quinasa.

Al respecto, es preciso señalar que los compuestos reivindicados y los revelados en D1 presentan actividad inhibidora de la expresión de VEGF, motivo por el que se utilizan en el tratamiento de enfermedades asociadas a la neovascularización, tal y como se encuentra enunciado en la descripción (Fls. 7 a 10). De esta manera, es claro que la materia reivindicada se encuentra anticipada por la anterioridad, tanto en sus elementos esenciales de tipo estructural, químico y funcional, como por la actividad reportada y el efecto terapéutico que se busca con su diseño farmacofórico.

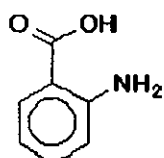
Adicionalmente, al combinar las enseñanzas de D1 con D2, es posible derivar las características estructurales de la invención, debido a que el grupo farmacofórico constituido por el ácido antranílico enlazado a un grupo anilino para formar amidas de ácido antranílico sustituidas por un grupo alquil-arilo (ver estructura de fórmula general I) en el que el grupo arilo corresponde a un grupo fenil-carboxamido, se encontraba divulgado previamente en las anterioridades citadas y la actividad específica sobre el grupo de receptores de tirosin-cinasa (VEGF), ya había sido reportada en D1 (Fls. 106 y 107), el cual enseña los resultados de concentración mínima inhibitoria IC₅₀ sobre la actividad del receptor VEGF, especialmente para el caso de los ejemplos 4, 5 y 7 del antecedente, los que conservan la estructura farmacofórica objeto de análisis.



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 5 247.8
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04 - 43908



Ácido antranílico

De esta manera, a partir de sus conocimientos básicos y la información divulgada en el estado del arte, un técnico medianamente versado en ciencias farmacéuticas se encuentra en capacidad de derivar los elementos característicos de los compuestos y de plantear la alternativa terapéutica mediante el diseño y desarrollo de derivados de ácido antranílico, toda vez que D2 revela la actividad asociada al farmacóforo amidas de ácido antranílico.

Y dado que un indicio de falta de altura inventiva corresponde el hecho de seleccionar un número de posibilidades asociadas a un núcleo conocido sin que se produzca algún efecto inesperado, es evidente que las reivindicaciones estudiadas no presentan altura inventiva.

En consecuencia, la solicitud estudiada no puede acceder al privilegio solicitado, toda vez que al tenor del artículo 18 de la Decisión 486 carece de nivel inventivo.

7.4. 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:

La solicitante manifiesta que es necesario recordar, "que la actividad biológica de los inhibidores está ligada muy de cerca con su estructura. Cualquier alteración a la forma de la molécula puede conllevar cambios en la actividad de la misma que no son predecibles. La molécula puede no volver a actuar como inhibidor o puede generar enlaces demasiado débiles, o quizás demasiado fuertes. La presencia de los nuevos grupos la e Ib en la fórmula principal ocasionan cambios en la geometría de la molécula modificando la posición de ciertos elementos de la misma que pueden de alguna manera, influenciar la forma como esta se une al sitio activo de la enzima que esta inhibiendo". (Fl. 120, párrafo 4)

En relación con lo anterior, es preciso resaltar que el contenido de D1 presenta ejemplos muy cercanos a los reivindicados en la cláusula dependiente 6, frente a los

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 5 247 8
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04 - 43908

cuales la solicitante no logró desvirtuar el hecho de que la anterioridad divulgó la actividad como moduladores del receptor VEGFR.

Para ilustrar estos hechos, basta con observar los ejemplos 7, 44 y 9 y los resultados de los ensayos de actividad que acompañan el documento D1, en los que se detalla la manera como se realizaron las pruebas para determinar la actividad sobre el receptor de tirosin quinasa VEGFR.

No obstante lo anterior, con la finalidad de tener mayor claridad sobre lo expuesto, a continuación se comparan los elementos estructurales de los compuestos reivindicados junto a los enseñados por el antecedente D1:

Número	Materia Reivindicada (cláusula 6, Fl. 126)	D1
1	2-[[3-[(metilamino)carbonil]-fenil]metil]amino-N-[3-(trifluorometil)-fenil]benzamida	
2	2-[4-piridinilmetil]amino-N-[4-(1-propinil)-3-(trifluorometil)fenil]-benzamida	Cláusula 13 y Ejemplo 14. (Ver folio 68 y 136 de D1) 2-[(4-piridil)metil]amino-N-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida
3 (Ejemplo 7)	2-[4-piridinilmetil]amino-N-[4-(1-propinil)fenil]benzamida	Cláusula 14. (Ver folio 69 de D1) 2-[(4-piridil)metil]amino-N-(4n-propilfenil)benzamida
4	N-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-2-[(1-oxi-piridin-4-ilmetil)amino]benzamida	Ejemplo 7. (Ver folio 136 de D1) 2-[(4-piridil)metil]amino-N-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]benzamida Ejemplo 44. (Ver folio 137 de D1) 2-[(1-óxido-4-piridil)metil]amino-N-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida
5	N-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-2-[(1-oxi-piridin-4-ilmetil)amino]benzamida	Ejemplo 9. (Ver folio 136 de D1) 2-[(4-piridil)metil]amino-N-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]benzamida
6 (Ejemplo 8)	Sal clorhidrato de 2-[4-piridinilmetil]amino-N-[4-[(Z)-1-propenil]-3-(trifluorometil)fenil]-benzamida	Cláusula 13. (Ver folio 68 de D1) 2-[(4-piridil)metil]amino-N-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida

Como se observa, dicha comparación permite concluir que la única diferencia entre el ejemplo de la cláusula 13 de D1 y el compuesto No. 2 de la solicitud, es que en éste no está presente el grupo propinil; mientras que en el caso del compuesto No. 3 y el ejemplo más cercano divulgado en D1 en la cláusula 14, la diferencia consiste en que el grupo es de 4-npropilo, mientras que en el caso de la materia reivindicada corresponde a 1-(1-propinilo). Frente al compuesto No. 4 se encuentran dos estructuras cercanas en la publicación D1 que corresponden a los ejemplos 7 y 44, estos

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 5 247 8

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04 - 43908

compuestos difieren del agente reclamado en que el primero no incorpora el grupo 1-oxi, mientras que el segundo no incorpora el grupo 4-cloro sobre el anillo de fenilo. Ahora bien, con respecto al compuesto 5 (Ejemplo 8) reivindicado, la diferencia consiste en que no se incorpora un grupo 1-oxi.

A pesar de dichas diferencias, es evidente que la actividad farmacológica se conserva y los valores de IC_{50} divulgados en D1 se encuentran dentro del rango comprendido entre 0,01 y 50 μM para la inhibición del receptor VEGFR. (Fl. 128 de D1)

Así las cosas, no existe evidencia que compruebe la existencia de una posible relación de causalidad entre las diferencias técnicas estructurales halladas y la actividad farmacológica declarada, por lo que se concluye que la materia tal y como ha sido modificada continúa careciendo de altura inventiva.

La solicitante también manifiesta que "los compuestos de acuerdo con la nueva reivindicación 2 (ejemplo 2) y la nueva reivindicación 5 (ejemplos 6, 7, 8 y 9) se probaron siguiendo los parámetros establecidos en las páginas 8 y 9 de la presente solicitud para medir su actividad farmacológica. Los valores que se obtuvieron fueron los siguientes para el IC_{50} .

Ejemplo 2: 0,08 μm

Ejemplo 7: 0,03 μm

Ejemplo 8: 0,25 μm

Ejemplo 9: 0,63 μm ". (Fls. 120 y 121, último y primer párrafo)

En cuanto a los ejemplos 2, 7, 8 y 9, citados por la solicitante para argumentar el efecto inesperado, es pertinente señalar que en el ejemplo 2 la estructura 2-[4-piridinilmetil]amino-N-[4-bromo-3-(trifluorometil)-fenil]benzamida fue excluida de la cláusula 6 mediante las modificaciones realizadas al pliego reivindicatorio. Sin embargo, la misma continúa reivindicándose a partir de la estructura genérica de la fórmula (I).

Sobre dicho compuesto, esta Superintendencia advirtió en los anteriores requerimientos de fondo, que la misma carece de altura inventiva en la medida que su estructura se deriva a partir de dos ejemplos del antecedente D1. (Fl. 112, Tabla II, comparación con otros análogos estructurales y equivalentes biológicos)

En cuanto al ejemplo 7, referido al 2-[4-piridinilmetil]amino-N-[4-(1-propinil)fenil]benzamida, es preciso señalar que D1 revela una estructura, dentro de la cláusula 14, que incorpora un grupo n-propil dentro de su configuración.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 5 247 8
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04 - 43908

Por otra parte, respecto de los ejemplos 8: Clorhidrato de 2-[4-piridinilmetil]amino-N-[4-(Z)-1-propenil]-3-(trifluorometil)fenil]benzamida y 9: 2-[4-piridinilmetil]amino-N-[4-(1-propil)-3-(trifluorometil)fenil]benzamida, vale resaltar que la reivindicación 13 y el ejemplo 14 de D1 divulgan un compuesto cercano, cuya única diferencia con la solicitud es que no incorpora un grupo 1-propenil o 1-propil dentro de su estructura.

No obstante dicha diferencia, la materia reivindicada se encuentra dentro de la serie de estructuras cuya concentración mínima inhibitoria IC₅₀ oscila entre 0,1 y 50µM, cuando se comprobó su capacidad para modular la actividad del receptor VEGFR en pruebas *in vitro* y se corroboró su eficacia en ensayos *in vivo* en un modelo de ratones xenotransplantados. (Fls. 128 y 129)

Así las cosas, las modificaciones realizadas a la solicitud para la nueva serie bioisómera reivindicada, no conllevan cambios en la actividad de carácter inesperado o sorprendente, por el contrario, en virtud de las enseñanzas de D1, son predecibles y evidentes para un técnico medianamente versado en ciencias farmacéuticas, máxime si se tiene en cuenta que dentro de la serie de compuestos divulgados por D1 se contempla la posibilidad de incluir un anillo de piridinilo dentro de la configuración estructural, tal como ocurre con la materia reivindicada cuando Ar = piridinilo, sin que por ello se produzcan cambios inesperados en términos de la actividad farmacológica.

Y dado que en el expediente no reposan pruebas que demuestren que las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio producen o influyen cambios en la forma como éstas se unen al sitio blanco o de acción de la enzima VEGFR, se concluye que la materia reivindicada carece de altura inventiva.

La solicitante afirma además que *“la presencia de nuevos sustituyentes en los compuestos de fórmula (I) del capítulo reivindicatorio anexo claramente no permite predecir de antemano que las nuevas moléculas aun sean inhibidores del receptor VEGFR, como parece suponerlo el examinador. El hecho que las moléculas de la presente solicitud conserven la actividad biológica de las moléculas de D1 solamente es evidente y obvio una vez han sido probadas las moléculas reclamadas. Al momento que se desarrollo (sic) la invención no era posible predecir si los nuevos compuestos iban a conservar la actividad biológica”*. (Fl. 120, párrafo 5)

No obstante dicha afirmación, algunos de los sustituyentes señalados en el nuevo capítulo reivindicatorio se encuentran anticipados por D1 y, en otros casos, se derivan evidentemente a partir de los ejemplos 7, 9, 14 ó 44 incluidos en la publicación.

Y dado que el examen de patentabilidad comprobó que los compuestos divulgados en

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 5 247 8'
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04 - 43908

D1 tienen la capacidad de inhibir la actividad del receptor VEGFR, tal y como claramente se comprende a partir de la lectura del antecedente (Fls. 128 a 131), es equivocado afirmar que las conclusiones sobre obiedad de la actividad biológica son producto de meras suposiciones del examinador, por cuanto D1 plantea las características técnicas de las metodologías empleadas para corroborar dicha actividad farmacológica, con lo cual se visibiliza la actividad del grupo farmacofórico, tal como quedó demostrado en el análisis sobre nivel inventivo contenido en la presente resolución.

Adicionalmente, la solicitante señala que:

"Los compuestos de acuerdo con la nueva reivindicación 3 (ejemplos 10 y 11 con N-óxidos de piridina) sorprendentemente exhibieron un perfil farmacocinético mejorado y mostraron, por ejemplo, una biodisponibilidad mejorada en comparación con los ejemplos 4 y 7 de la referencia. Cuando se administraron 40 o 50mg/kg en ratas se observaron las siguientes concentraciones máximas en plasma posteriores a la administración:

	mg/kg	C _{max} en plasma (µM)	A t max (horas)
Ejemplo 10: N-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-2-[(1-oxi-piridin-4-ilmetil)-amino]benzamida	40	48,7	1,0
Ejemplo 11 N-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-2-[(1-oxi-piridin-4-ilmetil)-amino]benzamida	50	63,00	0,5
Ejemplo 4 (D1) 2-[(4-piridil)metil]amino-N-(4-clorofenil)benzamida	50	6,4	0,5
Ejemplo 7 (D1) 2-[(4-piridil)metil]amino-N-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]benzamida	50	8,0	0,5

Puesto que no existe antecedente alguno en el arte previo que permita predecir tales efectos, los mismos son inesperados y sorprendentes para el técnico con habilidad ordinaria en el campo de los inhibidores. Lo cual demuestra claramente la altura inventiva de la solicitud". (Fl. 121, párrafos 3 y 4)

Sobre el particular, cabe decir que si bien es cierto no existen resultados sobre ensayos de biodisponibilidad que fueran comprensibles y comparables a través de D1, también es cierto que con la información divulgada en dicha anterioridad un experto medianamente versado en el arte puede establecer un comportamiento farmacocinético deseable sólo para el caso de los ejemplos 10 y 11, pero sus resultados no pueden ser extrapolados a otros agentes químicos con características disímiles, toda vez que la

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 5 247 8'
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04 - 43908

solicitud no divulga la manera como efectúa el ensayo para otros compuestos derivados de la serie I.

Y por otra parte, se compara el comportamiento farmacocinético de estructuras que incorporan N-óxidos, como es el caso de los ejemplos 10 y 11 con los compuestos 4 y 7 de D1, que no sólo difieren en este grupo sino que siquiera incluyen un grupo trifluorometilo, como en el caso del ejemplo 4, cuando realmente los ejemplos más cercanos de D1 corresponden a los compuestos divulgados en los ejemplos 7 ó 44 (Fls. 136 y 137):

- Ejemplo 7: 2-[(4-piridil)metil]amino-N-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]benzamida; y
- Ejemplo 44: 2-[(1-óxido-4-piridil)metil]amino-N-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida.

Con base en dichos ejemplos, el técnico medio hubiese podido realizar un análisis comparativo con el fin de determinar la magnitud del efecto técnico derivado de esta única diferencia, con respecto a los compuestos definidos en los ejemplos 10 y 11 de la memoria descriptiva de la solicitud y no, como lo plantea la solicitante, con compuestos estructuralmente menos complejos que los reivindicados y que presentan más de una diferencia, con lo cual no es posible concluir sobre la relación de causalidad que existe entre la diferencia técnica y el efecto que ella logra en términos de biodisponibilidad.

Por lo tanto, dado que existe un compuesto más cercano a la estructura de referencia 10 y 11, es evidente que la comparación presentada por la solicitante no es la más adecuada, toda vez que no existe certeza en cuanto a la causa que origina estas diferencias en el efecto técnico.

La solicitante manifiesta que *"las anterioridades D2 y D3 solo (sic) comparten rasgos comunes, aunque las estructuras de D2 y D3 son geométricamente diferentes a las de la presente solicitud. Como si esto no fuera suficiente, la actividad de las mismas es diferente ya que las de D2 se emplean para evaluar la actividad del receptor CCK y las de D3 sirven como inhibidores de la autofosforilación del receptor PDGF. Por lo tanto, más allá de comprender un grupo funcional semejante con actividad conocida, las anterioridades D2 y D3 no son relevantes para la materia objeto de la presente solicitud"*. (Fl. 122, párrafo 3)

Sobre el particular, vale decir que las enseñanzas de D2 sí son cercanas a la invención, toda vez que los compuestos divulgados en esta publicación comparten algunos rasgos estructurales con los compuestos reivindicados, además de coincidir con las enseñanzas de D1, en el sentido que el factor de crecimiento vascular

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 5 247 8'
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04 - 43908

endotelial VEGF se encuentra directamente relacionado con el factor de crecimiento derivado de plaquetas³ PDGFR.

Por ello, esta Superintendencia no desestima las enseñanzas de D2 (Fis. 100 a 105), pues en ellas se revela con acierto la actividad antioangiogénica de las fenil-amino-pirimidinas, de manera que un técnico medianamente versado en ciencias farmacéuticas, al combinar las enseñanzas del documento D1 con las de D2, lograría derivar los elementos técnicos estructurales del grupo farmacofórico y el efecto técnico atribuido a los compuestos reivindicados.

Y como se ha indicado, no se trata de identificar un grupo funcional cualquiera sino la estructura farmacofórica responsable de la unión con el sitio blanco de las tirosin-quinazas que pertenecen a la familia PDGFR, tal y como claramente lo señala D1 (Fl. 106, inicio del último párrafo), motivo por el cual, junto con las enseñanzas de D2, constituyen antecedentes cercanos a la invención, aunque evidentemente se presentan algunas diferencias técnicas a nivel estructural, razón por la que se ha concluido que la materia reclamada carece de altura inventiva no de novedad.

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,

RESUELVE:

ARTICULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada "AMIDAS DE ÁCIDO ANTRANÍLICO Y SU USO FARMACÉUTICO DE LAS MISMAS".

ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución a la doctora Dilia María Rodríguez D'Aleman, en su calidad de apoderada de Novartis AG, 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

³ El VEGF es una molécula termoestable, resistente en medio ácido, pero lábil al tratamiento con agentes reductores que es secretada como un homodímero (su forma activa) de peso molecular entre 34 y 46 kDa. Esta proteína pertenece a la familia del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), con el que comparte una homología en su secuencia de aminoácidos (aa) de 20% aproximadamente. Bequet Romero, Mónica. Hacia La Primera Década De Estudio Del Factor De Crecimiento Del Endotelio Vascular. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. Biotecnología Aplicada 1999; Vol. 16 No. 1, pp.1 - 10

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 5 247 8'
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04 - 43908

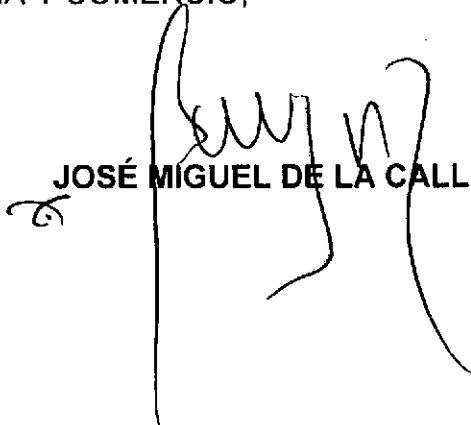
5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los

28 SET. 2010

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


JOSÉ MIGUEL DE LA CALLE RESTREPO

Doctora
DILIA RODRÍGUEZ D'ALEMAN
Carrera 11 N° 86 – 53, Piso 6, Edificio Segovia
Bogotá D.C.


202068