

**REPÚBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**RESOLUCIÓN No:78618**

*Por la cual se resuelve un recurso de reposición*

Rad. PCT/11-177208

**EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

En ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en el numeral 34 del artículo 3 del Decreto 4886 de 2011, y

**CONSIDERANDO:**

**PRIMERO:** Que mediante Resolución No. 56764 del 27 de septiembre de 2013, la Superintendencia de Industria y Comercio denegó patente de invención a la creación denominada “SULFONAMIDAS HETEROCÍCLICAS, USOS Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE LAS MISMAS”, con fundamento en el artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, al estimar que la invención en estudio no cumplió con el requisito de nivel inventivo.

**SEGUNDO:** Que la solicitante mediante escrito del 12 de noviembre de 2013 radicado con el No. 11-177208-00012-0000 encontrándose dentro del término establecido para el efecto, la sociedad Pfizer INC., interpuso recurso de reposición contra la citada Resolución, con fundamento en los argumentos que a continuación se sintetizan:

La recurrente aclara que la afirmación contenida en su respuesta al primer examen de fondo según la cual “(...)‘Los compuestos de la presente invención muestran valores de  $EC_{50}$  en el ensayo AMPA menores a  $10\mu M$  (Tabla 3, páginas 120 a 123), que no es posible comparar con los resultados de D1, pues en dicho documento se muestran resultados  $EC_{50}$  en el ensayo de fluorescencia de flujo de calcio’...ha sido interpretada de manera incorrecta por la SIC, pues tal aseveración no surge del hecho que las condiciones del ensayo empleado para analizar la capacidad de los compuestos sean diferentes a las condiciones del ensayo empleado para probar los compuestos de D1, como al parecer entiende el Despacho”, sino que el significado de su argumento se refiere a que “(...) el  $EC_{50}$  es 100 veces menor a los valores establecidos para los compuestos de D1. Estos resultados sorprendentes e inesperadamente bajos exigieron que el solicitante tuviera que realizar un ensayo con un límite de efectividad de detección más bajo, es decir más sensible que el empleado en el ensayo de D1”. Por lo que la recurrente concluye que “(...) las condiciones de dichos ensayos no son diferentes y de hecho, los datos son comparables entre sí”. Para apoyar la afirmaciones anteriores la recurrente manifiesta que “(...) los dos ensayos miden la capacidad de los compuestos para potenciar la respuesta de glutamato mediante la inhibición de receptores de glutamato inotrópicos subtipo AMPA y se determinan de los valores  $pEC_{50}$  o  $EC_{50}$  mediante el uso de colorantes fluorescentes indicadores de calcio, tales como Fluo4” y “En ambos documentos el ensayo de fluorescencia de flujo de calcio fue realizado en placas de 384 pozos, preparadas con monocapas confluentes de células; el tapón de ensayo y el medio de cultivo comprenden los mismos componentes y las placas con las células son incubadas por 60 minutos con

**REPÚBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**RESOLUCIÓN No:78618**

*Por la cual se resuelve un recurso de reposición*

Rad. PCT/11-177208

*FLUO-4M, que es entonces convertido a FLUO-4 por las esterasas intracelulares, que son incapaces de salir de la célula. Tanto en el ensayo de D1 como en el de la presente invención los compuestos de la invención (o compuestos de referencia tales como ciclotiazida) se disuelven en dimetilsulfóxido (DMSO) a una concentración madre y los resultados son obtenidos mediante el uso de un dispositivo FLIPR y se analizan empleando los mismos controles positivos y negativos” y sostiene aunque el documento D1 expresa los resultados en términos de pEC<sub>50</sub> y la solicitud en términos de EC<sub>50</sub> lo anterior no significa que no puedan ser objeto de comparación por una persona del oficio, por lo que concluye que la afirmación de este Despacho sobre la imposibilidad de comparación es errónea.*

*Por otra parte la recurrente llama la atención de este Despacho en que tanto la prueba de D1 como la realizada por la solicitante evalúan la CE<sub>50</sub> para inhibición de receptores de glutamato inotrópico subtipo AMPA y “(...) el que se aumente la sensibilidad de la prueba no haría que un compuesto cambie su comportamiento y presente unos valores de EC<sub>50</sub> menores”, además señala que el documento D1 divulga que el ensayo “(...) se cree que tiene un límite de detección efectiva de pCE<sub>50</sub> en la región de 3,5-4,0 debido a las limitaciones de solubilidad del compuesto” (Pág. 32, líneas 6-7). Por lo que argumenta que “(...)es evidente que los compuestos de D1 presentan unas limitaciones de solubilidad que son superadas por los compuestos de la presente invención , cuyos resultados demuestran que no tienen limitaciones para ser evaluados con un límite de detección entre 6 y 8, pues se reportan valores de EC<sub>50</sub> de 6,15 µM (compuesto 9) a <0,010 µM (compuesto 16).*

*En relación con las diferencias estructurales entre la materia reclamada y los compuestos divulgados en el documento D1 la recurrente señala que “(...)ninguno de los ejemplos o modalidades del antecedente mencionan un puente de oxígeno entre el grupo fenilo y el grupo tetrahidrofurano sustituido” Por lo que concluye que no existe motivación o sugerencia para incluir un puente de oxígeno entre el anillo B y el anillo que contiene el grupo X “(...)para obtener compuestos con mejor solubilidad y mayor capacidad para potenciar la respuesta de glutamato”.*

*Finalmente la recurrente manifiesta “(...) que las únicas modificaciones previstas por D1 se encuentran en el grupo Ar, las enseñanzas y sugerencias de este documento habrían guiado a la persona medianamente versada en la materia a desarrollar compuestos derivados de la Fórmula (I) manteniendo el grupo N-(4-feniltetrahidrofuran-3-il)propano-2-sulfonamida, haciendo imposible el desarrollo de la presente invención”, por lo que concluye que la materia reclamada presenta una estructura inesperada y el análisis efectuado por la Oficina fue retrospectivo .*

**REPÚBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**RESOLUCIÓN No:78618**

*Por la cual se resuelve un recurso de reposición*

Rad. PCT/11-177208

**TERCERO:** Que dentro del contexto antes descrito, esta Entidad procede a resolver el recurso de reposición interpuesto en los siguientes términos:

En primera instancia este Despacho considera oportuno aclarar que el documento D1 revela que el procedimiento para la determinación de la  $pCE_{50}$  (concentración activa de sustancia que causa el 50% de la respuesta máxima), tiene como límite efectivo de detección un  $pCE_{50}$  entre 3.5 y 4, es decir, el diseño experimental desarrollado en el antecedente permite determinar con la precisión necesaria valores de  $pCE_{50}$  que se encuentren en este rango. El documento D1 también enseña que los ejemplos 1 a 12 dieron un  $pCE_{50}$  igual o mayor que 4,0 y demostraron una actividad de al menos 50% de la de ciclotiazida (en su respuesta máxima) (Pág 32. Líneas 12 a 14), por lo tanto el documento es claro en que la técnica utilizada sólo permite tener valores de  $pCE_{50}$  entre 3.5 y 4.0, y que el  $pCE_{50}$  de estos compuestos determinado mediante esta técnica analítica arrojó que todos los valores para los ejemplos 1 a 12 son iguales o mayores a 4, es decir, que los resultados se encontraron en el límite superior de detección o por encima del mismo. Tal como lo menciona la recurrente, en la solicitud se utilizó un ensayo más sensible, lo cual permitió tener un límite de detección menor para  $CE_{50}$ , que transformado a  $pCE_{50}$  corresponde a un ensayo que permite evaluar niveles de  $pCE_{50}$  mayores. En este punto, teniendo en cuenta que los valores de  $CE_{50}$  de los compuestos de la solicitud se encuentran entre  $<0,010 \mu M$  (Ej. 16, Tabla 3) y  $6,76 \mu M$  (Ej. 46, Tabla 3), lo que equivale a valores de  $pCE_{50}$  entre 5,17 y 8, esta Oficina se pregunta qué diferencia hay entre el  $pCE_{50}$  igual o mayor a 4 reportado en el documento D1 y los valores de  $pCE_{50}$  de los compuestos de la solicitud que se encuentran entre 5,17 y 8, y se concluye que no es posible establecer una diferencia cuando se utilizan métodos con diferente sensibilidad, esto teniendo en cuenta que 5,17 – 8 es mayor que 4.

Respecto a la afirmación de la recurrente según la cual la sensibilidad de una prueba no hace que un compuesto cambie su comportamiento y presente valores de  $CE_{50}$  menores, es oportuno aclarar que los valores de  $pCE_{50}$  para los ejemplos divulgados en el documento D1 son iguales o mayores de 4.0, y por lo tanto se encuentran en el mismo rango de los compuestos de la solicitud como se mostró arriba, el hecho de que el documento D1 no reporte el valor exacto, el cual es mayor de 4.0, por limitaciones del ensayo realizado, no permite concluir que los compuestos de la anterioridad tienen menor actividad que los compuestos de la solicitud como lo pretende hacer ver la recurrente. Es importante resaltar que el límite de detección de la prueba utilizada en el documento D1 para la determinación de  $pCE_{50}$ , que corresponde a 3.5 – 4.0, es diferente del resultado obtenido para los compuestos, que corresponden a igual o mayor de 4, y es este último es el que se debe tener en cuenta. Asimismo este Despacho aclara que contrario a lo manifestado por la recurrente el documento D2 no revela que los compuestos tengan limitaciones de solubilidad, sino más bien que

**REPÚBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**RESOLUCIÓN No:78618**

*Por la cual se resuelve un recurso de reposición*

Rad. PCT/11-177208

existen limitaciones en cuanto a la solubilidad de los compuestos con la metodología utilizada para evaluar el pCE<sub>50</sub> (Pág. 32, líneas 6 a 10).

Por otra parte, este Despacho reitera que si bien el documento D1 no revela ninguna sugerencia explícita que induzca a la persona del oficio normalmente versada en la materia a la inclusión de un puente de oxígeno entre los anillos de fenilo y tetrahidrofuranilo (espaciador), es la persona del oficio normalmente versada en la materia, mediante la aplicación de medios técnicos conocidos en la farmacia química<sup>[1]</sup>, la que a partir de los compuestos conocidos en el documento D1 esperaría obtener compuestos alternativos con efecto modulador de los receptores de glutamato tipo AMPA mediante la introducción de un grupo enlazante poco voluminoso dentro de la estructura (como el utilizado por la solicitud), más aun cuando no es posible asociar un efecto técnico a esta diferencia. Por lo que este Despacho concluyó que la materia reclamada en la solicitud no tiene nivel inventivo.

Ahora bien, esta Oficina se permite señalar que el estado de la técnica sí sugiere la materia reclamada ya que el documento D1 da a conocer derivados de 3-(2-propilsulfonilamino)tetrahidrofurano moduladores de receptores de glutamato (Pág. 2. línea 24 a Pág. 5. línea 24, Págs. 27 a 29; Ej. 1 a 12), y que por su parte una persona del oficio normalmente versada en la materia mediante la aplicación de medios técnicos conocidos en el campo de la farmacia medicinal<sup>[2]</sup>, estaría motivada a resolver el problema técnico de la manera que lo efectuó la solicitud, mediante la introducción del grupo no voluminoso (un átomo de oxígeno), como grupo espaciador. Es decir, es el estado de la técnica el que sugiere la materia reivindicada y por lo tanto el compuesto reclamado es un compuesto alternativo al divulgado en el documento D1, sin que el mismo presente un efecto técnico inesperado comprobado asociado a la presencia de este átomo de oxígeno frente a lo divulgado en el documento D1, por lo que no es posible atribuir nivel inventivo a la materia objeto de la solicitud.

Adicionalmente, aunque la recurrente afirma que los compuestos de la solicitud tienen mejor solubilidad y mayor capacidad para potenciar la respuesta de glutamato, no se encuentra que durante el trámite se haya presentado información técnica que lo demuestre, como se mencionó anteriormente no es posible concluir que los compuestos de la solicitud tienen mayor pCE<sub>50</sub> que los de la anterioridad cuando las técnicas utilizadas no tienen la misma sensibilidad, y en cuanto a la solubilidad, el documento utilizado como anterioridad y la solicitud, no reportan datos de solubilidad de los compuestos y por lo tanto no es posible concluir al respecto.

<sup>1</sup>: Foye's Principles of Medicinal Chemistry, Fifth edition, 2002, Págs. 319, 320, 801 y 802.

<sup>2</sup>: QUÍMICA MEDICINAL: es una disciplina basada en la química, que involucra también aspectos de las ciencias biológicas, médicas y farmacéuticas. Se ocupa de la invención, descubrimiento, diseño, identificación y preparación de compuestos biológicamente activos, el estudio de su metabolismo, la interpretación de su modo de acción a nivel molecular y la construcción de la RELACIÓN ESTRUCTURA-ACTIVIDAD (REA=SAR); Chemistry and Human Health Division Medicinal Chemistry Section IUPAC (1998)

**REPÚBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**RESOLUCIÓN No:78618**

*Por la cual se resuelve un recurso de reposición*

Rad. PCT/11-177208

Finalmente de acuerdo con el objeto de la solicitud se modifica el título, el cual quedará de la siguiente manera: "DERIVADOS DE LA N-(4-FENOXITETRAHIDROFURAN-3-IL)ALQUILSULFONAMIDA Y DE LA N-(4-PIRIDINOXITETRAHIDROFURAN-3-IL)ALQUILSULFONAMIDA, ÚTILES COMO MODULADORES DE LOS RECEPTORES DE GLUTAMATO IONOTRÓPICOS".

En consecuencia, el Superintendente de Industria y Comercio,

**RESUELVE:**

**ARTÍCULO PRIMERO:** Confirmar la decisión contenida en la Resolución 56764 del 27 de septiembre de 2013, por medio de la cual se denegó una patente de invención.

**ARTÍCULO SEGUNDO:** Notificar el contenido de la presente resolución a la sociedad Pfizer INC., advirtiéndole que contra ella no procede recurso alguno por estar agotada la vía gubernativa.

**NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE**

Dada en Bogotá D.C., el 19 Dic 2014

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



**PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO**

Doctor(a)

**CARLOS R. OLARTE GARCIA**, office@olartemoure.com

Elaboró: Lenin Roberto Guerrero  
Revisó: Jeny Paola Villate Becerra  
Revisó: Carlos Daniel Lemus Giraldo  
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez  
Aprobó: José Luis Londoño Fernández