

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 05570

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/05-003430

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en el artículo 3, numeral 30 del decreto 3523 de 2009, y

CONSIDERANDO

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 18 de enero de 2005, bajo el número 05 - 003430, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada: "COMPUESTOS DEL 1-FENIL-2-DIMETILAMINO-METIL-CICLOHEXANO, PARA LA TERAPIA DE SINTOMATOLOGIA DEPRESIVA, DOLOR E INCONTINENCIA", que corresponde a la solicitud internacional PCT/EP2003/007720 del 16 de julio de 2003.

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 en tres oportunidades al peticionario para que se pronunciara sobre las objeciones efectuadas a la solicitud.

CUARTO: Que el solicitante mediante escritos radicados el 30 de enero de 2009, 13 de mayo de 2009 y el 8 de septiembre del mismo año, atendió oportunamente a los requerimientos formulados, y presentó las respectivas aclaraciones. Con la respuesta del 13 de mayo de 2009, allegó nuevo capítulo reivindicatorio y descripción, los cuales se ajustan a las prescripciones establecidas en el artículo 34 de la mencionada 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 reivindicaciones 1 a 3, contenidas en los folios 160 y 161, no cumplen con el requisito de nivel inventivo, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

5570

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 05570

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/05-003430

1. Objeto de la invención

El objeto de la solicitud de patente de invención, según el capítulo descriptivo, consiste en metabolitos de la [2-(3-metoxifenil)-ciclohexil-metil]-dimetilamina como bases libres u/o en forma de sales fisiológicamente admisibles, medicamentos que las contienen, así como el empleo de la [2-(3-metoxifenil)-ciclohexil-metil]-dimetilamina y sus metabolitos para preparar un medicamento para el tratamiento de depresiones y procedimientos para el tratamiento de depresiones.

La base del efecto antidepresivo es la supresión de la reabsorción de noradrenalina y serotonina, por tal motivo, el objetivo de la presente invención es encontrar sustancias, en especial sustancias opioides que sean adecuadas para el tratamiento de las depresiones y en especial aquellas que combinen este efecto con un efecto analgésico.

Según el capítulo reivindicatorio, el objeto se refiere a compuestos del 3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-fenol, caracterizados porque se eligen de la siguiente lista:

Éster sulfúrico del mono-[3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-fenilo
Éster sulfúrico del mono-(1R,2R)-[3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-fenilo
3-(2-metilaminometil-ciclohexil)-fenol
(1R,2R)-3-(2-metilaminometil-ciclohexil)-fenol
N-óxido de 3-(2-metilaminometil-ciclohexil)-fenol
N-óxido de (1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-fenol
Ácido 6-[3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-fenoxi]-3,4,5-trihidroxi.tetrahidropiran-2-carboxílico
4-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-catecol
3-(2-aminometil-ciclohexil)-fenol
(1R,2R)-3-(2-aminometil-ciclohexil)-fenol
4-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-bencen-1,2-diol
(1R,2R)-4-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-bencen-1,2-diol
C-[2-(3-metoxi-fenil)-ciclohexil]-metilamina
(1R,2R)-C[2-(3-metoxi-fenil)-ciclohexil]-metilamina
[2-(3-metoxi-fenil)-ciclohexilmetil]-metil-amina
(1R,2R)-[2-(3-metoxi-fenil)-ciclohexilmetil]-metil-amina
N-óxido de [2-(3-metoxi-fenil)ciclohexilmetil]-dimetil-amina
N-óxido de (1R,2R)-[2-(3-metoxi-fenil)-ciclohexilmetil]-dimetil-amina

Así mismo, el objeto consiste en composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos antes mencionados.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 05570

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/05-003430

2. Determinación del estado de la técnica

2.1. Fecha determinante para el análisis comparativo.

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 19 de julio de 2002, que corresponde a la fecha de la prioridad invocada respecto de la solicitud DE No. 102 33 048.4.

La prioridad fue tomada en cuenta para el examen de patentabilidad, según obra en los folios 220 y 221 del expediente en estudio.

2.2. Documentos del estado de la técnica

Consultadas las bases de datos y los archivos con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos anteriores a la fecha de la prioridad reivindicada y relacionados con la materia reclamada¹:

No.	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	US5733936	"6-dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexane compounds as pharmaceutical active ingredients"	1998-03-31
D2	DE19525137	"6-dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexanverbindungen als pharmazeutische wirkstoffe"	1997-01-16
D3	Artículo	"Tramadol induces antidepressant-type effects in mice"	1998-11-16

3. Nivel inventivo

Según lo dispuesto en el artículo 18 de la Decisión 486, "Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica".

El estado de la técnica, al tenor de lo dispuesto en el artículo 16 de la misma

¹ Artículo. Rojas M. O., Gibert-Rahola J., Micó J.A. "Tramadol induces antidepressant-type effects in mice". Pharmacology letter. Department of Neuroscience, Neuropsychopharmacology Unit, Spain. 16/11/1998. Elsevier Science Inc. Anterioridades D1 y D2 en los folios 162 a 175, anterioridad D3 en los folios 195 a 198.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 10555

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/05-003430

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".

Al respecto, el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina ha dicho que el requisito de nivel inventivo implica que la invención presente:

"[...] un salto cualitativo en relación con la técnica existente. Este requerimiento es desarrollado por el artículo 4 de la Decisión 344 (hoy artículo 18 D. 486) que presupone el requisito de nivel inventivo al establecer que la invención goza de dicho nivel al no derivar de manera evidente del estado de la técnica, ni resultar obvia para una persona entendida o versada en la materia.

Este requisito ofrece al examinador la posibilidad de determinar si con los conocimientos técnicos que existían al momento de la invención, se hubiese podido llegar de manera evidente a la misma, o si el resultado hubiese sido obvio para un experto medio en la materia de que se trate, es decir, para una persona del oficio y normalmente versada en la materia técnica correspondiente.

(...)

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: "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 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)².

En el presente caso, el objeto carece de nivel inventivo porque a los ojos de un experto medio en la materia, la información obtenida a partir de las anterioridades citadas le sugiere solucionar el problema técnico de manera obvia.

El nivel inventivo del objeto reclamado, se evaluó por comparación entre las características esenciales de los compuestos, definidas en el pliego reivindicatorio y las anticipaciones más cercanas reveladas por el estado del arte.

² Proceso 105-IP-2008

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 16.385 de 2005

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/05-003430

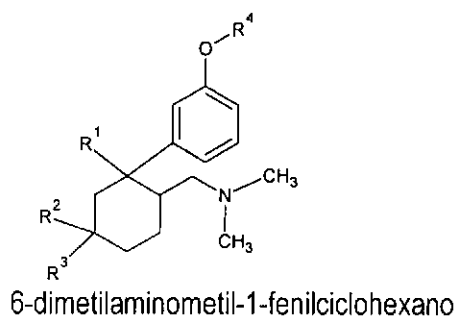
3.1. Materia reivindicada

Se reivindican compuestos del 3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-fenol caracterizados porque se eligen de la siguiente lista:

- 1) Éster sulfúrico del mono-[3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-fenilo]
- 2) Éster sulfúrico del mono-(1R,2R)-[3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-fenilo]
- 3) 3-(2-metilaminometil-ciclohexil)-fenol
- 4) (1R,2R)-3-(2-metilaminometil-ciclohexil)-fenol
- 5) N-óxido de 3-(2-metilaminometil-ciclohexil)-fenol
- 6) N-óxido de (1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-fenol
- 7) Ácido 6-[3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-fenoxi]-3,4,5-trihidroxi-tetrahidropiran-2-carboxílico
- 8) 4-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-catecol
- 9) 3-(2-aminometil-ciclohexil)-fenol
- 10) (1R,2R)-3-(2-aminometil-ciclohexil)-fenol
- 11) 4-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-bencen-1,2-diol
- 12) (1R,2R)-4-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-bencen-1,2-diol
- 13) C-[2-(3-metoxi-fenil)-ciclohexil]-metilamina
- 14) (1R,2R)-C[2-(3-metoxi-fenil)-ciclohexil]-metilamina
- 15) [2-(3-metoxi-fenil)-ciclohexilmetil]-metil-amina
- 16) (1R,2R)-[2-(3-metoxi-fenil)-ciclohexilmetil]-metil-amina
- 17) N-óxido de [2-(3-metoxi-fenil)ciclohexilmetil]-dimetil-amina
- 18) N-óxido de (1R,2R)-[2-(3-metoxi-fenil)-ciclohexilmetil]-dimetil-amina

3.2. Estado del arte

La anterioridad D1 revela estructuras que presentan el núcleo:



Dentro de las especies más representativas el documento D1, se señalan las siguientes:

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

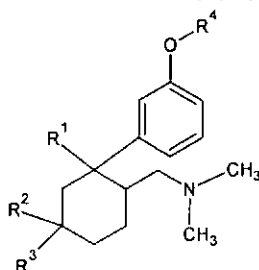
RESOLUCIÓN N° 05570

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/05-003430

- a) (+)-(1R,2R)-[2-cloro-2-(3-metoxi-fenil)-ciclohexilmetil]-dimetil-amina clorhidrato (ejemplo 3)
 b) (-)-(1R,2S)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-fenol clorhidrato (ejemplo 10)
 c) (+)-(1R,2R,5S)-3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-5-metil-ciclohexil)-fenol clorhidrato (ejemplo 25)

Por su parte, la anterioridad D2 revela compuestos derivados del núcleo:



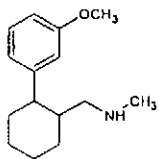
Y, entre otros, los siguientes compuestos:

- a) (+)-(1S,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-fenol clorhidrato (ejemplo 9)
 b) (+)-(1R,2R,5S)-2-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)-5-metil-ciclohexanol (ejemplo 24)

3.3. Identificación de las diferencias técnicas

Al evaluar los elementos característicos de la materia reivindicada, en especial los grupos químicos funcionales y la estructura de los compuestos, es posible concluir que entre ellos las diferencias consisten en la clase de sal que se forma y en algunos casos en las sustituciones tipo halógeno (Cl-) que de manera adicional se reportan en el documento D1 para sustancias estructuralmente similares. Adicionalmente, se diferencian en la ausencia o presencia de grupos metilo como sustituyentes del grupo amino.

A continuación se observan las diferencias mencionadas:

No.	Compuestos Reivindicados	Compuestos revelados en D1 y D2
16	(1R,2R)-[2-(3-metoxi-fenil)-ciclohexilmetil]-metil-amina 	(+)-(1R,2R)-[2-cloro-2-(3-metoxi-fenil)-ciclohexilmetil]-dimetil-amina clorhidrato (ejemplo 3 publicación D1)
17	N-óxido de [2-(3-metoxi-fenil)ciclohexilmetil]-dimetil-amina	

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 055 / 0

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/05-003430

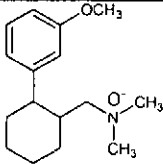
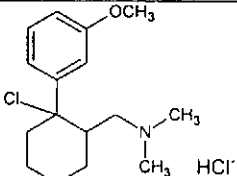
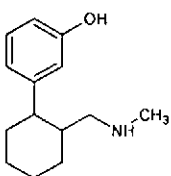
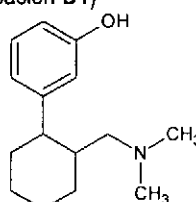
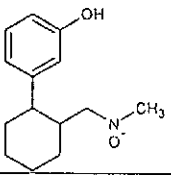
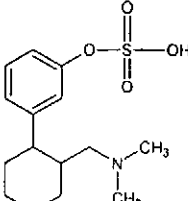
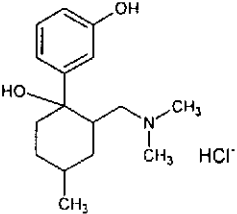
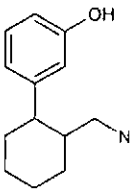
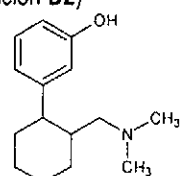
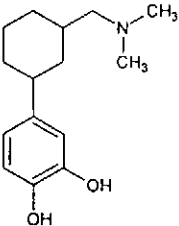
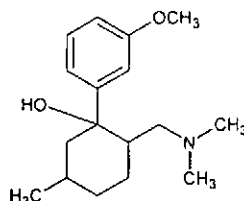
		
4	(1R,2R)-3-(2-metilaminometil-ciclohexil)-fenol 	(-)-(1R,2S)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-fenol clorhidrato (ejemplo 10 publicación D1) 
5	N-óxido de 3-(2-metilaminometil-ciclohexil)-fenol 	
2	Éster sulfúrico del mono-(1R,2R)-[3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-fenilo] 	(+)-(1R,2R,5S)-3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-5-metil-ciclohexil)-fenol clorhidrato (ejemplo 25 publicación D1) 
10	(1R,2R)-3-(2-aminometil-ciclohexil)-fenol 	(+)-(1S,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-fenol clorhidrato (ejemplo 9 publicación D2) 
12	(1R,2R)-4-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-bencen-1,2-diol 	(+)-(1R,2R,5S)-2-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)-5-metil-ciclohexanol (ejemplo 24 publicación D2) 

Tabla 1. Comparación de elementos técnicos

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 055 / U

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/05-003430

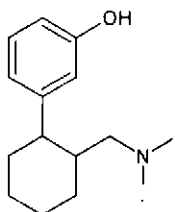
Con respecto al documento D2, la diferencia consiste en la información adicional sobre la estereoisomería de las estructuras y a la incorporación de grupos dimetilo sobre el grupo amino que sustituye la estructura anular de los ciclohexil-fenoles, así como la presencia o ausencia de grupos -OH adicionales sobre el anillo de ciclohexano.

Sin embargo, dichas diferencias no parecen conferir un efecto técnico inesperado, por cuanto en los documentos se reporta la actividad analgésica y nociceptiva de las estructuras derivadas del núcleo de fórmula: dimetilaminometil-1-fenil-ciclohexano, tal y como se indica en la publicación D1.

Por su parte, el documento D2 señala la actividad analgésica de las estructuras, pero con efectos secundarios disminuidos respecto de otros analgésicos como los opioides (ver folio 191 correspondiente al documento D2).

3.4. Sobre el problema técnico objetivo y el efecto técnico:

La materia reivindicada, versa sobre compuestos de la 2-(3-metoxifenil)-ciclohexil-metil-dimetil-amina, que conservan la estructura:



Estos compuestos, presentan actividad farmacológica dual, como agentes antidepresivos y como agentes analgésicos (ver folio 7 de la memoria descriptiva). Lo anterior, gracias a su capacidad de modular la actividad del receptor 5HT.

El problema técnico planteado, se refiere a la necesidad de diseñar estructuras que presenten actividad dual como antidepresivos y analgésicos, especialmente porque para el tratamiento de la depresión generalmente se administran combinaciones de antidepresores con analgésicos opioides con el fin de conseguir una disminución efectiva en la absorción de noradrenalina y 5-hidroxi-triptamina. Precisamente para solventar esta necesidad se diseñaron compuestos que presentan actividad dual.

Al respecto es preciso señalar, que en el estado del arte existe evidencia clara de la actividad dual de compuestos como Tramadol, cuyo núcleo básico es similar al de los compuestos reivindicados. Es así como el documento D3 (ver folios 195 a 198), publica un estudio realizado en ratones para comprobar la actividad

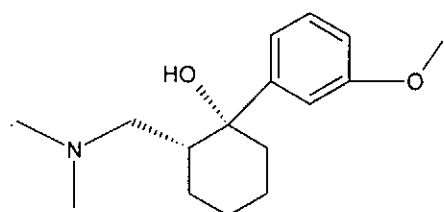
REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° NO 05570

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/05-003430

antidepresora del compuesto. El agente activo Tramadol presenta los siguientes elementos estructurales y funcionales:



Estructura molecular de Tramadol

Así las cosas, el estado del arte se aproximó a la actividad dual de estructuras como las reivindicadas por el solicitante desde la década del 90, motivo por el cual se considera que al combinar las enseñanzas que revelan los documentos D1 y D3 o D2 y D3, es posible derivar los elementos técnicos característicos de los compuestos reivindicados, toda vez que los compuestos revelados por el estado del arte cumplen a cabalidad la premisa de ser derivados de 2-(3-metoxifenil)-ciclohexil]-metil-dimetil-amina y de presentar actividad como antidepresores y analgésicos, es decir, el efecto técnico perseguido mediante el diseño de estructuras análogas al Tramadol.

Y, dado que el estado del arte presenta anticipaciones cercanas a la materia reivindicada y no existe un efecto técnico inesperado derivado de las diferencias estructurales encontradas que permita evidenciar el salto cualitativo en la regla técnica, una persona normalmente versada en la materia había podido diseñar moléculas como las reivindicadas por el solicitante, toda vez que existe amplia evidencia en documentos y publicaciones científicas tanto del grupo farmacofórico de los compuestos como de la actividad dual de análogos del Tramadol.

Así las cosas, el objeto de la solicitud se encuentra afectado en su nivel inventivo, por tanto no cumple con lo dispuesto en el artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

4. Sobre la respuesta del solicitante

Argumenta el solicitante que "D1 y su solicitud de prioridad D2, que ya estaban citadas en la presente solicitud (cf. WO2004/009067, página 13, párrafo 4) describen la síntesis de ciertos compuestos tales como 3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-fenol.

Sin embargo, no hay mención de los compuestos de la presente reivindicación 1 y su utilidad en el tratamiento de la depresión, se deja sólo para el tratamiento

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 05570

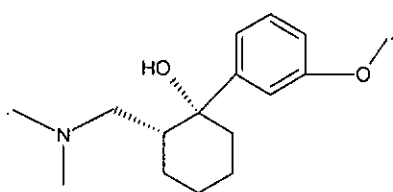
Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/05-003430

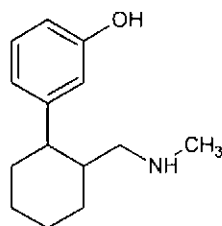
combinado de la depresión y el dolor. El tratamiento de la depresión ni siquiera se menciona en las referencias del arte previo citado.

De este modo, el examinador tan solo hace la dependencia de la descripción de D3, que se relaciona con los efectos tipo antidepresivo inducidos por Tramadol en ratones. Sin entregar una explicación detallada de su posición, el Perito luego declara que este arte previo, en particular el compuesto Tramadol, podría estar más cercano de la presente invención reivindicada que de la presentada en nuestra respuesta al 2^{do} concepto técnico, estando una vez más en desacuerdo con los planteamientos del examinador”.

Al respecto, es preciso resaltar la similitud estructural tan evidente entre el compuesto Tramadol y el grupo de especies químicas que se reivindica, lo cual se evidencia al observar el contenido de la tabla 1 (ver numeral 3.3. de esta resolución), en la que se ha incorporado la representación estructural de las denominaciones IUPAC reivindicadas junto a las de los compuestos anticipados por el estado del arte.



Tramadol
(Analgésico-Antidepresivo D3)



(1R,2R)-3-(2-metilaminometil-ciclohexil)- fenol
(Antidepresivo reivindicado)

Es necesario señalar, que a partir de la comparación estructural es evidente que las diferencias son mínimas entre los compuestos del estado del arte, tal es el caso de Tramadol (revelado por D3) y aquellos publicados en D1 o en D2. Pero además de las mínimas diferencias estructurales es evidente que éstas no son la causa de un efecto inesperado, por el contrario, el estado del arte se anticipó a la determinación del efecto antidepresor atribuido a los núcleos que presentan anillos de ciclohexil-fenol.

La anterioridad D3, divulga la actividad antidepresora de Tramadol, y existe bibliografía que le atribuye al fármaco una actividad dual, sin embargo, los compuestos definidos en la reivindicación 1 conservan el mismo núcleo estructural de Tramadol, y nada en la divulgación aportada señala que los compuestos reivindicados sólo presenten actividad antidepresora y marcada selectividad terapéutica frente a una sola patología, ya que como a continuación se evidencia,

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 05570

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/05-003430

estas sustancias actúan en los mismos neurotransmisores sobre los que actúa Tramadol.

De la lectura del folio 7 de la divulgación, se evidencian claramente algunas contradicciones en cuanto a la actividad que se atribuye a los compuestos reivindicados:

"Junto con el verdadero efecto antidepresivo, la supresión de la reabsorción de noradrenalina y serotonina también causan un efecto analgésico independiente, en el que las vías de supresión de dolor se activan en el plano de la espina dorsal.

[...] Sería especialmente valioso, entonces, en esta indicación, en especial en el tratamiento de depresiones y también en combinación con la terapia del dolor, que una sustancia opioide con un componente relativamente enérgico supresor de la absorción de la NA y/o de la 5-HT, tuviera un efecto antidepresivo (por ejemplo, determinado en un modelo de comportamiento experimental animal adecuado).

Por consiguiente, la tarea de la presente invención es encontrar sustancias, en especial sustancias opioides que sean adecuadas para el tratamiento de las depresiones, y en especial aquellas que combinen este efecto con un efecto analgésico" (Primer párrafo del folio 8 de la memoria descriptiva).

Así las cosas, de la solicitud se puede establecer que esta clase de sustancias con estructura 2-(3-metoxifenil)-ciclohexil-metil-dimetilamina presentan actividad dual, tanto en el caso de los compuestos reivindicados como en el caso de los antecedentes técnicos sobre actividad del fármaco Tramadol y sus análogos estructurales.

Respecto a la actividad de los metabolitos de Tramadol, el solicitante argumenta lo siguiente:

"Los compuestos ahora reivindicados son considerados como metabolitos del compuesto 3-(2-fimrylamino metil-ciclohexil)-fenol, es decir, metabolitos del compuesto fenólico que no tiene un grupo metilo en el átomo de oxígeno del anillo de benceno y por tanto debe considerarse su nivel inventivo y aplicación.

Sin embargo, en el Tramadol, el grupo OH fenólico está ligado a un grupo metilo. Un comparador y arte previo más cercano, en el sentido de una comparación estructural para los presentes compuestos reivindicados, serían por lo tanto el metabolito M1 (O-desmetil)-Tramadol.

Según se aprecia en la tabla anterior, el metabolito M1 no tiene un componente de acción antidepresiva significativa (ni de inhibición de reabsorción de NA ni de inhibición de reabsorción de 5-HT). Si no, dichos componentes de acción antidepresiva sólo se observan en los enantiómeros del compuesto Tramadol (es decir, el compuesto con un grupo de éter de metilo). El (-)-Tramadol muestra actividad

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 05570

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/05-003430

relacionada con la inhibición de reabsorción de NA (ki 0,6µM) y el (+)-Tramadol muestra actividad relacionada con la inhibición de reabsorción de 5-HT (Ki 0,87 µM).

Aplicando las reglas de la relación estructura-actividad, la estructura más cercana que podría esperarse que mostrara adecuadamente alguna actividad antidepresiva significativa debiera ser el éter de metilo de (1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-fenol en lugar del (1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)-fenol mismo. En consecuencia, los metabolitos reivindicados (sin el grupo metilo) debieran ser un potente analgésico opiode sin efecto antidepresivo. Sin embargo, según se muestra en la presente solicitud, el (1R,2R)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenol muestra un potente efecto antidepresivo. Sólo por este razonamiento, la materia de las reivindicaciones debe ser considerada como no obvia con relación al arte previo citado".

Al respecto, es preciso señalar que la bibliografía técnica relacionada con el tema del efecto antidepresivo atribuido a Tramadol³, presenta algunos datos de efectividad que deben ser objeto de análisis a la luz de los que aporta el solicitante en su respuesta:

Datos aportados por el solicitante (folio 208):

Tabla A.

	5-HT reabsorción Ki (µM)	NA reabsorción Ki (µM)
Tramadol (+)- enantiómero	0,87	6,90
Tramadol (-) enantiómero	4,80	0,60
M1, (+) enantiómero	7,50	28,40
M1, (-) enantiómero	43,00	1,80

Datos revelados por la bibliografía técnica¹ relacionada con la actividad de Tramadol (folio 212):

Tabla B.

Ki (nM)	(±)Tramadol
µ (receptor opiáceo)	2120 nM ≈ 2,120µM
5-HT	992 nM ≈ 0,992µM
NA	785 nM ≈ 0,785µM

Como se aprecia, el agente activo Tramadol presenta una efectividad significativa como inhibidor del receptor opiáceo (µ) y como bloqueante de la recaptación de las monoaminas sinápticas: noradrenalina (NA) y serotonina (5-HT) cuando se administra como mezcla racémica, como se evidencia en la tabla B.

³ Micó J.A. et al. "Effectiveness of Tramadol as antidepressant in the learned-helplessness model of depression". Departamento de Neurociencias, Facultad de Medicina, Universidad de Cádiz. España. Octubre 2001. Elsevier Science B.V. Folios 211 a 213.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° NO 05570

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/05-003430

Los valores de afinidad (K_i) permiten demostrar que $\pm$ Tramadol en su forma racémica presenta un gran componente de acción antidepresiva, dado que su K_i de afinidad por el receptor presináptico para serotonina es de $0,992\mu\text{M}$, mientras que para el receptor presináptico de noradrenalina es de $0,785\mu\text{M}$ (ver Tabla B), por lo que no es cierto que este componente de acción antidepresiva sea exclusivo para los enantiómeros (+) ó (-) según los ensayos *in vitro* revelados por la bibliografía técnica.

Por otra parte, es bien sabido que el fármaco Tramadol experimenta *in vivo* metabolismo hepático de primer paso de tipo estereoselectivo, por formación de un O-desmetilado y un N-desmetilado. El enantiómero (-) experimenta una O-desmetilación, mientras que el enantiómero (+) experimenta N-desmetilación. De los once (11) metabolitos diferentes que se producen el metabolito M1 presenta actividad analgésica, es decir, el O-desmetilado.

La metabolización es causada por la enzima CYP2D6⁴ y según los datos que se reportan en la tabla A para el metabolito M1 (O-desmetilado) de Tramadol, es decir, el producido por biotransformación del enantiómero (-), existe un valor de afinidad K_i de $43,00\mu\text{M}$ para el receptor presináptico de serotonina (5-HT) y un valor de $1,08\mu\text{M}$ para noradrenalina (NA). Es decir, presenta afinidad al receptor presináptico de NA y por ende actúa como antidepresor, pero su afinidad es prácticamente nula frente al receptor presináptico que actúa como sitio de reabsorción de la (5-HT) (ver Tabla A).

Con respecto al enantiómero M1 (+), es decir, el N-desmetilado, el solicitante reporta un valor de K_i de $7,50\mu\text{M}$ para la inhibición del receptor presináptico que actúa como sitio de reabsorción de serotonina (5-HT) y un valor de K_i de $28,40\mu\text{M}$ para el receptor presináptico de noradrenalina (NA). Es decir, el sustrato prácticamente no se enlaza al receptor y su antagonismo con el mecanismo de recaptación de monoaminas es prácticamente nulo.

Con base en los datos de la tabla A para M1 (-), se concluye que el metabolito O-desmetilado de Tramadol presenta afinidad por el receptor presináptico de NA, ya que la K_i es de $1,8\mu\text{M}$. Sin embargo, se permite señalar que el planteamiento del solicitante no es claro, toda vez que no considera relevantes los efectos del metabolito O-desmetilado de Tramadol, es decir de aquel que presenta el grupo –OH libre y que presenta actividad antidepresiva, dada su capacidad para bloquear

⁴ Galli, Enrique et al. "Citocromo P-450 y su importancia clínica". Revista de Neuro-Psiquiatría 2002; 65: 187-201. Un valor menor de la K_i de la reabsorción de norepinefrina indica una mayor afinidad de la unión con los receptores de norepinefrina. Folios 214 a 216.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

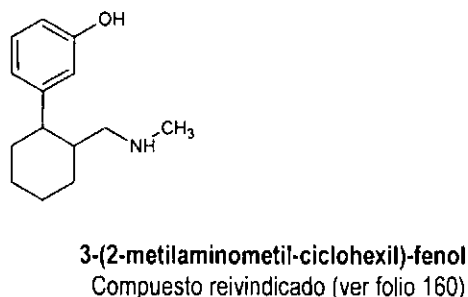
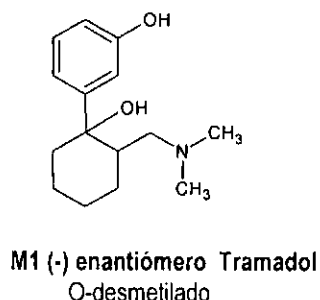
RESOLUCIÓN N° 05570

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/05-003430

la recaptura de noradrenalina y serotonina⁵, aún cuando todos los agentes seleccionados para efectos del contenido de la reivindicación 1 presentan -OH libres, por lo que bajo su planteamiento los metabolitos que reivindica tampoco deberían ser considerados como buenos agentes antidepresores.

Esta situación evidencia la existencia de contradicciones evidentes en los argumentos que presenta el solicitante, ya que los datos de la Tabla A corroboran lo afirmado por esta Superintendencia, en el sentido que las monoaminas derivadas del núcleo ciclohexil-fenol presentan marcados efectos antidepresores, además de la evidente similitud estructural entre los metabolitos reivindicados y la estructura del metabolito M1 (-) de Tramadol.



Por lo expuesto, se concluye que no obstante los comentarios formulados por el solicitante, la solicitud no cumple lo dispuesto en el artículo 18 de la Decisión 486.

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: Negar el privilegio de patente de invención a la creación denominada: "COMPUESTOS DEL 1-FENIL-2-DIMETILAMINO-METIL-CICLOHEXANO, PARA LA TERAPIA DE SINTOMATOLOGIA DEPRESIVA, DOLOR E INCONTINENCIA".

ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente al doctor Humberto Rubio Camacho, en su calidad de apoderado de la sociedad GRÜNENTHAL GMBH, o a

⁵ Villarejo Díaz Mario, Murillo-Zaragoza José Ramón, Alvarado-Hernández Hilario. "Farmacología de los agonistas y antagonistas de los receptores opioides". Artículo de Revisión. Educación e Investigación Clínica. Vol 1, Núm. 2, Mayo-Agosto 2000, Páginas 106-137. Folios 217 a 219.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° ⁴⁰ 05570

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/05-003430

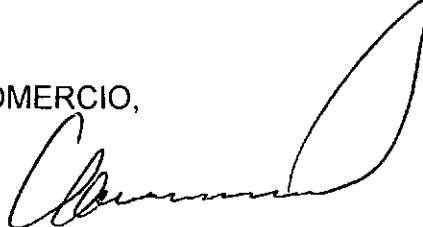
quien haga sus veces, el contenido de la presente resolución, entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición ante el Superintendente de Industria y Comercio al momento de notificarse o dentro de los 5 días hábiles siguientes.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los

29 ENE. 2010

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


GUSTAVO VALBUENA QUIÑONES

Doctor
HUMBERTO RUBIO CAMACHO
Carrera 7ª No. 74 – 64. Oficina 506
Bogotá D.C.

202067