

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:50396

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/12-113850

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el
numeral 26 del artículo 3 del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante Resolución N° 76363 del 16 de diciembre de 2014, la Superintendencia de Industria y Comercio denegó patente de invención a la creación denominada: “COMPUESTOS DERIVADOS DEL OXAZIN-4-IL-4-FLUORFENIL-AMIDA DEL ÁCIDO PRIDIN-IL-CARBOXÍLICO”, 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 mediante escrito radicado en esta Entidad el 23 de enero de 2015 con el N° 12-113850-00007-0000, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, las sociedades F.Hoffmann-La Roche AG. y Siena Biotech S.P.A. interpusieron recurso de reposición contra la citada Resolución, con fundamento en los argumentos que a continuación se sintetizan:

Las recurrentes adjuntan un nuevo capítulo reivindicatorio que consta de 12 reivindicaciones, presentado el 23 de enero de 2015 con el N° 12-113850-00007-0000.

Las recurrentes consideran que los compuestos divulgados en el documento D1 tienen una parte de su estructura similar a la de los compuestos de la solicitud pero con gran número de sustituyentes y que tienen diversos valores de actividad por lo cual consideran que la persona normalmente versada en la materia se concentraría en los que presentan datos biológicos. Agregan que los compuestos con mayor potencia son los 1043, 1199, 1100 y 165 por lo cual la persona normalmente versada en la materia tendría que hacer dos modificaciones: incluir el anillo oxazinilo en lugar del anillo tiazinilo e incluir dos átomos de Flúor en el anillo fenilo para llegar a los compuestos de la solicitud y que estos tuviesen actividad inhibidora de BACE1 y/o BACE2, modificaciones para las cuales las recurrentes no encuentran motivación.

Consideran que el análisis de nivel inventivo realizado por esta Oficina es del tipo 'hindsight' o en retrospectiva, el cual no está permitido para la evaluación.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:50396

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/12-113850

Agregan que los cuatro ejemplos mencionados en el examen tienen un grupo tiazinilo que presentan actividad inhibidora de BACE1 por lo cual la persona normalmente versada en la materia enfocaría su atención en compuestos derivados de tiazinilo aunque el documento D1 también menciona compuestos que tienen el anillo oxazinilo y compuestos que tienen la di sustitución con Flúor sobre el grupo fenilo.

Consideran que el libro de Silverman¹ menciona algunos ejemplos de bioisosterismo pero que ninguno de ellos llevarían a persona normalmente versada en la materia a suponer de manera obvia que sustituir el azufre por oxígeno en el compuesto 1241 llevará a un compuesto con actividad inhibidora de BACE1.

Las recurrentes afirman que no es predecible que un compuesto con el núcleo oxazinilo en lugar de tiazinilo conserve la actividad inhibidora de BACE1 porque, consideran, “los reemplazos bioisostéricos son altamente impredecibles”, argumento que soporta en el documento “Foye’s Principkles of Medicinal Chemistry”.

Agregan que no hay reglas invariables porque un reemplazo bioisostérico en una molécula puede no tener efecto o eliminar la actividad biológica. Agregan que para un reemplazo de este tipo se debe tener en cuenta el tamaño, forma, distribución electrónica, solubilidad lipídica y acuosa, pKa, reactividad química, capacidad para formar puentes de hidrógeno, entre otros y agregan que es poco probable que un reemplazo de este tipo deje todos los parámetros sin perturbar.

Agregan que según el documento Hilpert et. al., presentado por las recurrentes, se puede concluir que el reemplazo del átomo de azufre por el átomo de oxígeno y la disustitución con flúor impacta la actividad BACE1, lo cual consideran es un resultado inesperado.

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

Con relación al nuevo capítulo reivindicatorio que consta de 12 reivindicaciones, presentado el 23 de enero de 2015 con el N° 12-113850-00007-0000, esta Oficina considera que es procedente admitirlo para el estudio pertinente porque no amplía el objeto inicialmente presentado y se

¹The Organic chemistry of Drug Desing and Drug Action, Richard B. Silverman, Segunda Edición, 2004.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

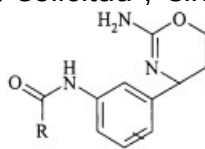
RESOLUCIÓN No:50396

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/12-113850

canceló la tasa respectiva.

De otro lado, respecto al argumento de las recurrentes según el cual los compuestos divulgados en el documento D1 tienen una parte de su estructura similar a la de los compuestos de la solicitud pero con gran número de sustituyentes y que tienen diversos valores de actividad por lo cual la persona normalmente versada en la materia se concentraría en los que presentan datos biológicos (los compuestos con mayor potencia son los 1043, 1199, 1100 y 165) por lo cual la persona normalmente versada en la materia tendría que hacer dos modificaciones: incluir el anillo oxazinilo en lugar del anillo tiazinilo e incluir dos átomos de Flúor en el anillo fenilo para llegar a los compuestos de la solicitud y que estos tuviesen actividad inhibidora de BACE1 y/o BACE2, modificaciones para las cuales la recurrente no encuentra motivación; esta Oficina aclara que en realidad los compuestos del documento D1 no solo “tienen una parte de su estructura similar a la de los compuestos de la solicitud”, sino que tienen el mismo



grupo farmacofórico que es el núcleo: amino dihidro oxazinilo – fenil amina (dado que el documento D1 enseña en la reivindicación 1 el grupo oxazinilo cuando X es O). Por lo anterior, aunque en el documento D1 haya más datos biológicos para los compuestos es los que X = S, la opción del oxígeno está incluida explícitamente (Págs. 262 y 263 y reivindicación 1), de la misma manera que la sustitución con halógeno sobre el anillo fenilo (Pág. 12, líneas 32 a 58; Pág. 13, líneas 1 a 58; Pág. 170, Ej. 986; Págs. 262 y 263 y reivindicación 1). Además, de la misma manera que los compuestos divulgados en el documento D1, los compuestos de la solicitud tienen actividad inhibidora de BACE1; por lo cual, ante la ausencia de algún efecto técnico que sea sorprendente para la persona normalmente versada en la materia, los compuestos reivindicados se consideran obvios y, en consecuencia, no tienen nivel inventivo.

Con relación al argumento según el cual el análisis de nivel inventivo realizado por esta Oficina es del tipo 'hindsight' o en retrospectiva, el cual no está permitido para la evaluación, esta Oficina aclara que no es así, porque (a) los documentos con base en los cuales se hizo el examen fueron publicados antes de la fecha de prioridad de la solicitud estudiada, (b) los documentos pertenecen al mismo campo técnico de la solicitud y (c) los documentos solucionan los mismos problemas que, según considera la solicitante, soluciona la presente solicitud; es decir, que el examen se enfocó en el momento en que se presentan los problemas mencionados por las solicitantes.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:50396

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/12-113850

En cuanto tiene que ver con el argumento según el cual los cuatro ejemplos mencionados en el examen que presentan actividad inhibidora de BACE1 tienen un grupo tiazinilo por lo cual la persona normalmente versada en la materia enfocaría su atención en compuestos derivados de tiazinilo aunque el documento D1 también menciona compuestos que tienen el anillo oxazinilo y compuestos que tienen la di sustitución con Flúor sobre el grupo fenilo, esta Oficina considera que contrario a su afirmación la persona normalmente versada en la materia no sólo tendría en cuenta esos compuestos, sino también todos los compuestos que enseña el documento, porque ese es el desarrollo normal de la técnica: ensayar compuestos que el estado de la técnica han sugerido que presentan actividad farmacológica y, además, la persona normalmente versada en la materia tendría también en cuenta sus conocimientos generales sobre síntesis de compuestos químicos, incluyendo la estrategia de bioisosterismo.

Se advierte además, en referencia al argumento de las recurrentes según el cual el libro de Silverman² menciona algunos ejemplos de bioisosterismo pero que ninguno de ellos llevarían a persona normalmente versada en la materia a suponer de manera obvia que sustituir el azufre por oxígeno en el compuesto 1241 llevará a un compuesto con actividad inhibidora de BACE1, que contrario a su afirmación y dado que el libro enseña que un anillo que tiene el átomo oxígeno es bioisótero del que tiene el átomo azufre (Capítulo 2), aunque no se refiera explícitamente a los compuestos del documento D1, sugiere a la persona normalmente versada en la materia que tiene a la vista los dos documentos, tal modificación. Además el mismo documento D1 enseña el grupo oxazinilo cuando X es O (reivindicación 1), compuestos que tienen actividad inhibidora de BACE1, por lo tanto puede concluirse que el objeto reivindicado no cumple con el requisito de nivel inventivo.

Por otra parte resulta del caso aclarar, respecto al argumento según el cual no es predecible que un compuesto con el núcleo oxazinilo en lugar de tiazinilo conserve la actividad inhibidora de BACE1 porque “los reemplazos bioisostéricos son altamente impredecibles”, según “Foye’s Principkles of Medicinal Chemistry”, que algunos reemplazos bioisostéricos pueden ser impredecibles, pero en este caso particular el asunto era que la persona normalmente versada en la materia ensayara un reemplazo que está indicado claramente en el estado de la técnica (documento D1 y documento Silver). Por lo tanto no es sorprendente que los compuestos tengan la actividad inhibidora de BACE1.

²The Organic chemistry of Drug Desing and Drug Action, Richard B. Silverman, Segunda Edición, 2004.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:50396

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/12-113850

Por otra parte resulta del caso señalar respecto al argumento de las recurrentes según el cual no hay reglas invariables porque un reemplazo bioisotérico en una molécula puede no tener efecto o eliminar la actividad biológica y que para un reemplazo de este tipo se debe tener en cuenta el tamaño, forma, distribución electrónica, solubilidad lipídica y acuosa, pKa, reactividad química, capacidad para formar puentes de hidrógeno, entre otros y agrega que es poco probable que un reemplazo de este tipo deje todos los parámetros sin perturbar; esta Oficina aclara que el bioisoterismo es la primera estrategia de la persona normalmente versada en la materia para la síntesis de compuestos activos a partir de compuestos conocidos, quien conoce bien y tiene en cuenta todos los parámetros mencionados (tamaño del grupo de reemplazo debe ser similar al original, de la misma manera su forma, distribución electrónica, solubilidad, pKa, reactividad química, capacidad para formar puentes de hidrógeno, etc.), y es práctica de rutina que una vez sintetizado el compuesto se ensaye para verificar su actividad; de manera que el objeto de esta solicitud puede derivarse de manera evidente del estado de la técnica, por lo cual no cumple con los requisitos de patentabilidad.

En relación con el documento Hilpert et. al., presentado por las recurrentes y su conclusión según la cual el reemplazo del átomo de azufre por el átomo de oxígeno y la disustitución con flúor impacta la actividad BACE1, lo cual considera es un resultado inesperado, esta Oficina aclara que el documento D1 divulga compuestos derivados de oxaxinas que tienen actividad inhibitoria BACE1 que son útiles en el tratamiento del Alzheimer (Resumen y Párrs. [0001] y 0002]). De otro lado, según la tabla presentada por las recurrentes, la actividad de los derivados de oxazinilo es más baja que la de los derivados de tiazinilo, pues la de los primeros está expresada por su $IC_{50} = 0,137$ y $0,026 \mu M$ mientras que la de los segundos está expresada por su $IC_{50} = 0,016$ y $0,014$.

Por lo anteriormente expuesto, se reitera que el objeto de la solicitud en estudio no cumple con los requisitos de patentabilidad legalmente previstos, específicamente el de nivel inventivo; en consecuencia, no se halla mérito para revocar la decisión impugnada.

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Confirmar la decisión contenida en la Resolución N° 76363 del 16 de diciembre de 2014, por medio de la cual se denegó una

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:50396

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/12-113850

patente de invención.

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a las sociedades F.Hoffmann-La Roche AG. y Siena Biotech S.P.A., advirtiéndoles que contra ella no procede recurso alguno, por encontrarse agotada la vía gubernativa.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 18 Ago 2015

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor(a)

ALICIA LLORED RICAURTE, NOTIFICACIONES@LLOREDACAMACHO.COM

Elaboró: Olga Rosa Gonzalez Fonseca
Revisó: Sandra Carolina Crespo
Revisó: Carlos Daniel Lemus Giraldo
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez
Aprobó: JosÉ Luis Londoño FernÁndez