

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 41146

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/ 06-8093

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 38 del artículo 3° del Decreto 1687 de 2010 y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 30 de enero de 2006, con el número 06-8093, por la doctora Jimena Escobar Uribe, en su calidad de apoderada de la sociedad Altana Pharma AG, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "PIRROLODIHIDROISOQUINOLINAS COMO INHIBIDORES DE PDE10", que corresponde a la solicitud internacional PCT/EP2004/051307 del 30 de junio de 2004.

SEGUNDO: Que efectuado el examen de forma, con fundamento en el artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, en concordancia con el artículo 27 del 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 presentaran 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. 6978, notificado el día 19 de junio de 2009 y Oficio No. 12586, notificado el 13 de noviembre de 2009, para que se pronunciara sobre las objeciones efectuadas a la solicitud, en cuanto a la carencia de claridad, concisión, sustento descriptivo y nivel inventivo, de acuerdo a las exigencias de los artículos 18 y 30 de la Decisión 486.

CUARTO: Que la solicitante mediante escritos radicados el 16 de septiembre de 2009 y el 04 de febrero de 2010, atendió oportunamente los requerimientos formulados, presentó aclaraciones y allegó un nuevo capítulo reivindicatorio. Mediante escrito radicado el 16 de septiembre de 2009, la doctora Dilia María Rodríguez D'Aleman solicitó reconocimiento de personería jurídica en el presente trámite, de conformidad con la sustitución de poder de la doctora Jimena Escobar Uribe a su favor, la cual se encontró que reúne los requisitos legales.

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 15, contenidas en los folios 329 a 343, carecen de claridad, concisión, sustento descriptivo y nivel inventivo. Lo anterior,

41146

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 41146
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/ 06-8093

de acuerdo con las siguientes consideraciones:

6.1. Objeto de la invención

El objeto de la presente solicitud es pirrolodihidroisoquinolinas como inhibidores de PDE10.

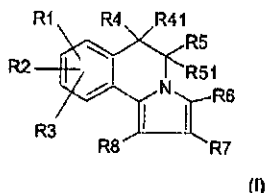
6.1.1. Problema técnico que resuelve la invención

El problema técnico planteado en esta solicitud está relacionado con la necesidad de obtener otros compuestos derivados de pirrolodihidroisoquinolina, como inhibidores de PDE10, útiles en el tratamiento de desordenes neurológicos y psiquiátricos tales como ansiedad, adicciones a drogas, trastornos del movimiento o de deficiencia cognitiva (Folios 13-14, pág. 1-2).

6.1.2. Solución al problema técnico

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona:

En las reivindicaciones 1-14: Un compuesto de fórmula I, sus sales y estereoisómeros.



En la reivindicación 15: Una composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto de fórmula (I).

6.2. Determinación del estado de la técnica

6.2.1. Fecha determinante para el análisis comparativo

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 30 de junio de 2003, que corresponde a la fecha de la prioridad invocada respecto de la solicitud Europea No. 03014424.0.

La fecha de la prioridad fue tomada en cuenta para el estudio de patentabilidad, según obra a folio 350 del expediente en estudio.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 41146

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/ 06-8093

6.2.2. Documentos del estado de la técnica

Teniendo en cuenta la fecha indicada, se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud, encontrándose los siguientes documentos relevantes:

N°	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO0314117	3-substituted pyrrolo[2.1-a]isoquinoline derivatives	20-02-2003
D2	WO0248144	pyrrolo (2.1-a) dihydroisoquinolines and their use as phosphodiesterase 10a inhibitors	20-06-2002

Anterioridad D1 en folios 275-282 y D2 en folios 283-290

6.2.3. Información derivada de los antecedentes

D1 está relacionado con compuestos derivados de pirrolo[2.1-a]dihidroisoquinolinas 3-sustituidas de fórmula I, como inhibidores de fosfodiesterasa 10 -PDE10. (FI. 275).

D2 está relacionado con compuestos derivados de pirrolo[2.1-a]dihidroisoquinolinas de fórmula I, como inhibidores de fosfodiesterasa 10-PDE10- (FI. 283).

6.3. Análisis de Patentabilidad

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 Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina ha dicho sobre este requisito lo siguiente:

"Como segundo requisito, adicional al de la novedad, se exige que la invención tenga nivel inventivo, esto es, que implique un salto cualitativo en relación con la técnica existente. Este requerimiento es desarrollado por el artículo 4 de la Decisión 344 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

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 41146'

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/ 06-8093

experto medio en la materia de que se trate, es decir, para una persona del oficio y normalmente versada en la materia técnica correspondiente.

Con respecto a lo anterior, el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina ha manifestado lo siguiente:

Con el requisito del nivel inventivo, lo que se pretende es dotar al examinador técnico de un elemento que le permita afirmar o no si a la invención objeto de estudio no se habría podido llegar a partir de los conocimientos técnicos que existían en ese momento dentro del estado de la técnica... En este punto conviene advertir que uno es el examen que realiza el técnico medio respecto de la novedad y otro el que se efectúa con respecto al nivel inventivo; si bien en uno y otro se utiliza como parámetro de referencia el 'estado de la técnica', en el primero, se coteja la invención con las 'anterioridades' existentes dentro de aquella, cada uno (sic) por separado, mientras que en el segundo (nivel inventivo) se exige que el técnico medio que realiza el examen debe partir del conocimiento general que él tiene sobre el estado de la técnica y realizar el cotejo comparativo con su apreciación de conjunto, determinando si con tales conocimientos técnicos existentes ha podido o no producirse tal invención' [Proceso N° 12-IP-98. Doc. Cit. TRIBUNAL DE JUSTICIA DE LA COMUNIDAD ANDINA].

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".¹

De conformidad con lo anterior y con el propósito de realizar un correcto estudio del nivel inventivo de la presente solicitud, es preciso analizar la materia reivindicada de la siguiente manera:

Se solicita en las reivindicaciones 1-14 un compuesto de fórmula I, sus sales y estereoisómeros, y en la reivindicación 15 una composición farmacéutica que comprende, por lo menos, uno de dichos compuestos en un vehículo farmacéutico.

Al respecto, se realizó una comparación de las características técnicas esenciales del objeto reivindicado y el estado de la técnica representado por D1 y D2, de la siguiente manera:

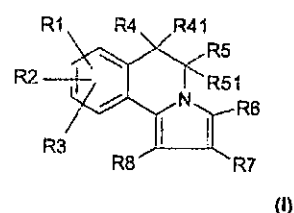
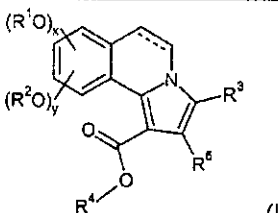
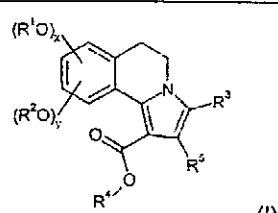
SOLICITUD	D1	D2
Un compuesto de formula I	Un compuesto de formula (I)	Un compuesto de formula (I)

¹ PROCESO 81-IP-2010. TRIBUNAL DE JUSTICIA DE LA COMUNIDAD ANDINA. Julio 20 de 2010.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 41146'
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/ 06-8093

 (I) Con radicales R¹-R⁸, R⁴¹ y R⁵¹ según capítulo reivindicatorio.	 (II) ---: enlace simple o doble x: 1 y: 1 R¹: H, alquilo R²: H, alquilo ó R¹ y R²: alquilenoc₁₋₄ R³: formilo, amino, aminoalquiloC₁₋₄ R⁴: alquiloC₁₋₄ R⁵: ariloC₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo, -NH₂, alcoxi, OH, -COOH, -COOalquilo, (mono ó dialquil)aminocarbonilo,- SO₂alquilo, -SO₂arilo, entre otros. <u>Heteroaromático</u> de C₂₋₉ y 1-4 heteroátomos de NO, O ó S opcionalmente sustituido por OH, alquilo, alcoxi, ariloC₆₋₁₀, carboxi, halógeno, CN, entre otros. (Fls. 276-282; pág. 16, 70-75)	 (III) x: 1 y: 1 R¹: H, alquilo R²: H, alquilo ó R¹ y R²: alquilenoc₁₋₄ R³: alquiloC₁₋₄ R⁴: alquiloC₁₋₄ R⁵: ariloC₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo, -NO₂, -NH₂, alcoxi, OH, aquilamino, dialquilamino, fenilo, feniloxi, entre otros. (Fls. 284-286 y 290; pág. 4-6 y 10)
--	--	--

De acuerdo con lo anterior, en el estado de la técnica se encuentran los documentos D1 y D2, que revelan compuestos derivados de pirrolodihidroisoquinolina de fórmulas (I) como inhibidores de PDE10, tal como se vio.

En la comparación se encuentra que la solicitud se diferencia tanto de D1 como de D2 en que el compuesto presenta en la posición 5 como R⁵: Un alquiloC₁₋₂ o CN, mientras que en D1 y D2 el compuesto tiene en esa posición un H.

Por lo anterior, el efecto técnico que logra tal diferencia es que los compuestos son inhibidores de PDE10 (Fl. 179, pág. 168) y presentan mayor actividad como inhibidores de PDE10 que como inhibidores de PDE4 (acorde con datos de ejemplos comparativos en folios 301-302, anexo de respuesta).

De esta manera, el problema técnico objetivo de esta solicitud está relacionado con la necesidad de obtener compuestos derivados de pirrolodihidroisoquinolina como inhibidores de PDE10 que presenten mayor actividad inhibitoria PDE10 que actividad inhibitoria PDE4.

No obstante, dado que es reconocido que en la búsqueda de nuevos fármacos, cuando se tienen compuestos conocidos por tener una actividad dada, los reemplazos isostéricos son una herramienta que utiliza el experto en la materia para preparar nuevos compuestos estrechamente relacionados con propiedades

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 41146

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/ 06-8093

mejoradas (ejemplo mayor potencia, menos efectos colaterales). Se encuentra entonces, que el cambio de un H por otro sustituyente monovalente como metilo es conocido por el experto en la materia como un reemplazo isostérico para lograr compuestos bioisómeros-compuestos isómeros, que tienen similar actividad biológica (Fls. 345-347, pág. 615). Por lo tanto, el cambio de H por otro sustituyente monovalente como metilo para lograr compuestos con propiedades similares (inhibidores de PDE10, con mayor actividad inhibitoria PDE10 que actividad inhibitoria PDE4) a los del arte previo, no se considera que tenga una actividad inventiva.

Lo anterior se refleja en los datos comparativos (Fls. 301-302, anexo de respuesta) de los compuestos de la invención con un alquiloC₁₋₂ o CN en la posición 5, respecto de los compuestos del arte previo con H en esa misma posición:

Posición 5	pIC50 PDE10	pIC50 PDE4
alquiloC ₁₋₂ o CN	6,98-9,03	4,54-6,51
H	6,27-8,77	4,62-7,15

Así las cosas, se encuentra que los compuestos de la invención, al igual que los del arte previo, poseen mayor actividad inhibitoria PDE10 que actividad inhibitoria PDE4 y que el grado de selectividad PDE10 sobre PDE4, en ambos tipos de compuestos, es básicamente el mismo puesto que los respectivos rangos de actividad son superponibles con leves diferencias en los extremos de los rangos, por lo que los compuestos de la solicitud se consideran alternativos a los compuestos del arte previo (D1 y D2) sin que ofrezcan un efecto técnico inesperado y, por tanto, la materia reclamada (compuesto y composición que lo contiene) no tiene nivel inventivo.

6.4. Sobre la respuesta del solicitante

En relación con los argumentos de la solicitante, allegados con motivo de la notificación de fondo, se determina que:

La solicitante anexa un nuevo capítulo reivindicatorio (Fls. 329-343) en el que incorpora la definición de arilo y elimina la definición de R5: H en las reivindicaciones dependientes acorde con la delimitación de la reivindicación 1; capítulo que es aceptado por la Oficina.

En cuanto al nivel inventivo el interesado señala que es errado establecer que la inclusión de un metilo en la posición 5 es obvia y conservaría la actividad biológica de la molécula, ya que para ninguna persona con habilidad ordinaria en la materia resulta evidente llevar a cabo una sustitución de un átomo por una molécula más larga a sabiendas del efecto que dicha modificación tiene sobre la geometría del compuesto principal y capacidad de unión a los sitios activos de la enzima a

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 41146
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/ 06-8093

inhibir. Y que no se trata de evaluar si el cambio es posible o no sino de analizar cómo podría el técnico con habilidad ordinaria en la materia determinar si es viable (Fls. 326-327, pág. 3-4).

Al respecto, esta Oficina aclara que dado que es reconocido que en la búsqueda de nuevos fármacos, cuando se tienen compuestos conocidos por tener una actividad dada, los reemplazos isostéricos son una herramienta que utiliza el experto en la materia para preparar nuevos compuestos estrechamente relacionados con propiedades mejoradas (ejemplo: mayor potencia, menos efectos colaterales), se encuentra entonces que el cambio de un H por otro sustituyente monovalente como metilo o F (como lo señala la solicitud para R5, Fl. 14, pág. 3) es conocido por el experto en la materia como un reemplazo isostérico para lograr compuestos bioisósteros-compuestos isósteros, que tienen similar actividad biológica (Fls. 345-347, pág. 615). Por lo tanto, el cambio de H por otro sustituyente monovalente como metilo para lograr compuestos con propiedades similares (inhibidores de PDE10, con mayor actividad inhibitoria PDE10 que actividad inhibitoria PDE4) a los del arte previo no se considera que tenga una actividad inventiva.

Adicionalmente, la solicitante establece que cualquier técnico con habilidad ordinaria en la materia puede apreciar que existe un incremento de al menos 10% en la actividad de los compuestos reclamados y que de igual manera el técnico entenderá que mejorar la actividad de un inhibidor, así sea en 1%, es algo inesperado (Fl. 327, pág. 4).

Con relación a esta afirmación, se reitera que dado que los reemplazos isostéricos son una herramienta que utiliza el experto en la materia para preparar nuevos compuestos estrechamente relacionados con propiedades mejoradas (Ej. mayor potencia, menos efectos colaterales) y que es reconocido que el cambio de un H por otro sustituyente monovalente como metilo es un reemplazo isostérico para lograr compuestos bioisósteros-compuestos isósteros, que tienen similar actividad biológica; se encuentra que el cambio de H por metilo, para lograr compuestos con propiedades similares a los del arte previo, no genera un resultado inesperado como se observa en los datos presentados de actividades comparativas (Fls. 301-302):

Posición 5	pIC50 PDE10	pIC50 PDE4
alquiloC ₁₋₂ ó CN	6,98-9,24	4,54-6,51
H	6,27-8,77	4,62-7,15

De esta manera, se encuentra que tanto los compuestos de la invención como los del arte previo poseen mayor actividad inhibitoria PDE10 que actividad inhibitoria PDE4 y que el grado de selectividad PDE10 sobre PDE4 en ambos tipos de compuestos es básicamente el mismo, puesto que los respectivos rangos de actividad (PDE10 y PDE4) para los compuestos de la invención con los del arte

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 41146

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/ 06-8093

previo son superponibles con leves diferencias en los extremos de los rangos.

Por tanto, los compuestos de la invención se consideran una alternativa a los compuestos del arte previo (D1 y D2), sin que ofrezcan un efecto inesperado que les conceda nivel inventivo.

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:

ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada "PIRROLODIHIDROISOQUINOLINAS COMO INHIBIDORES DE PDE10".

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución a la doctora Dilia María Rodríguez D'Aleman, en su calidad de apoderada de la sociedad Altana Pharma 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 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los **29 JUL 2011**

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


JOSÉ MIGUEL DE LA CALLE RESTREPO

Doctora
Dilia María Rodríguez D'Aleman
Carrera 11 No. 86-53 Piso 6
Bogotá D.C.

Elaboró: Carlos A. Ortiz L. 
Revisó: Jesús Fernel García. 
Revisó: Carlos Daniel Lemus G. 
Aprobó: José Luis Londoño F. 