

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:21367

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/10-024579A

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. 62377 del 25 de octubre de 2013, la Superintendencia de Industria y Comercio denegó patente de invención a la creación denominada “2S,3R)-N-(2-((3-PIRIDINIL)METIL)-AZABICICLO[2.2.2]OCT-3-IL)BENZOFURAN-2-CARBOXAMIDA, Y FORMAS DE SAL NOVEDOSAS”, 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 12 de diciembre de 2013 con el No. 10-024579-A-00006-0000 encontrándose dentro del término establecido para el efecto, la sociedad Targacept, INC., interpuso recurso de reposición contra la citada Resolución, con fundamento en los argumentos que a continuación se sintetizan:

La recurrente afirma que el documento D1 divulga un gran número de racematos y composiciones que son útiles en el tratamiento de varias enfermedades del sistema nervioso central. Sin embargo, señala que dicho documento “(...) *falla en proporcionar alguna sugerencia o motivación para modificar los racematos que se divulgan en el mismo, para practicar el único isómero que se reclama actualmente. El documento D1 por sí mismo no da ninguna enseñanza o razón para explorar un único isómero. De esta manera, el documento D2 no es más que una discusión general sobre isomerismo y no ofrece nada más que el arte previo general.*”

A continuación señala que el antecedente revela el compuesto racémico como un miembro de un género, sin ninguna enseñanza de preferencia por el compuesto y agrega que la descripción del documento se limita a mostrar un procedimiento sintético para la elaboración de la mezcla racémica.

Asimismo sostiene que el compuesto “(...) *N-(2-((3-piridinilo)metilo)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida racémico es un ligando de alta afinidad para el subtipo a7 del receptor neuronal nicotínico (NNR). El N-(2-((3-piridinilo)metilo)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida racémico contiene dos átomos de carbono asimétricamente sustituidos, por ende ocurre en cuatro formas estereoisómeras, denominadas (S,S), (S,R), (R,R) y (R,S).*” Por lo anterior, la recurrente concluye que cada uno de los racematos divulgados por el documento D1 existe como una mezcla de los cuatro estereoisómeros y nunca se divulga la resolución de la mezcla para obtener los isómeros puros.

Adicional a ello argumenta que “(...) *anteriormente se pensaba que las formas estereoisómeras predominantes producidas en las síntesis reportadas, incluyendo D1, eran caracterizadas por la configuración relativa cis en las posiciones 2 y 3 del anillo 1-azabicyclo[2.2.2]octano(quinuclidina). En otras palabras, existía un entendimiento de que el diastereoisómero cis (los pares de enantiómeros (2R,3R) y (2S, 3S)) eran las formas*

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:21367

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/10-024579A

predominantes que resultaban cuando se preparaba por los métodos reportados”, por lo que concluye que los ensayos biológicos divulgados por las anterioridades fueron obtenidos por administración de los racematos y se creía que la actividad biológica era atribuible a los estereoisómeros cis.

La recurrente indica que “(...) descubrió a través del análisis de difracción de rayos X de las formas cristalinas de sales y análogos, que el diastereoisómero producido en la síntesis original, era de hecho un diastereoisómero trans. Además, se ha descubierto que dos enantiómeros con la estereoquímica relativa trans, es decir el (2S,3R) y el (2R,3S), son sustancialmente distintos el uno del otro en su habilidad de interactuar con el subtipo $\alpha 7$ de NNR. La configuración (2S,3R) reclamada como el “Compuesto A”, tiene una mayor actividad.” De conformidad con lo anterior, señala que el compuesto A es altamente selectivo y un agonista completo de la actividad del receptor alfa 7 con un extraordinario bajo valor del EC_{50} y una buena separación entre el EC_{50} y el ICL_{50} y por ello presenta un agonismo funcional en un amplio rango de concentraciones. Por lo anterior, la recurrente reitera que el documento D1 no contiene ninguna enseñanza para preferir al menos uno de los racematos, los estereoisómeros específicos o las formas específicas de sales y que por otra parte, la elección del antecedente para evaluar la actividad inventiva de la solicitud resulta en un uso inapropiado de los documentos citados en la descripción de la solicitud en estudio y en consecuencia, su utilización se debe considerar como parte de un análisis retrospectivo.

En relación con las pruebas técnicas afirma que: “(...) en estos experimentos el Compuesto A produjo un perfil funcional extraordinariamente distinto en comparación con los otros isómeros individualmente y con la mezcla racémica de los cuatro isómeros. Como se puede observar en las Figuras 1ª y 1B, el Compuesto A es mucho más potente y eficaz al provocar la respuesta funcional (E_{max} = 93% relativo a acetilcolina (ACh); EC_{50} = 14 nM) que cualquier otro de los isómeros o la mezcla de todos los cuatro isómeros” y concluye que el compuesto es capaz de proporcionar un beneficio adicional en contra de los síntomas positivos y cognitivos asociados a la esquizofrenia y para sustentar la afirmación anterior aporta otros estudios realizados con el compuesto TC5619.

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

Este Despacho se permite manifestar que el documento D1 revela de manera explícita la mezcla racémica del compuesto N(2-((3-pridinil)metil)-azabiclo[2.2.2]oct-3-il)benzofuran-2-carboxamida y además divulga que el compuesto presenta cuatro isómeros (R,R;R,S;S,R y S,S) (Pág. 34, Párr. 6) y que ellos son agonistas de los receptores nicotínicos de acetilcolina, particularmente del subtipo alfa 7 (Pág. 1, resumen). En consecuencia, puesto que los estereoisómeros (2R,3S y 2S,3R) de los compuestos reclamados presentan actividad farmacológica similar, es decir, agonista de los receptores nicotínicos alfa 7 (Figs. 1A1-1A4, 1B, 2A y 2B), una persona del oficio concluiría sin dificultad que la solicitud se limitó a la separación e identificación de los estereoisómeros de la mezcla racémica, es decir, al proceso de resolución de la mezcla y a identificar cuáles resultaban más potentes frente al receptor nicotínico alfa 7. En consecuencia y contrario a lo afirmado por la recurrente, el proceso de investigación adicional sobre compuestos conocidos no representa un salto cualitativo en la regla técnica que pueda considerarse inventivo porque era conocido en el campo técnico que los enantiómeros de un mismo compuesto presentan propiedades físicas y químicas idénticas que no afectan aquellos procesos biológicos que son pasivos pero sí los

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:21367

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/10-024579A

que son activos como es el caso de la unión a proteínas, la unión al receptor y el metabolismo, es decir, que de manera general solo uno de los enantiómeros logra ser transportado activamente hasta su sitio de acción (cuando así se requiere) y es capaz de unirse al receptor para producir la actividad farmacológica deseada ^[1]. De igual forma también era conocido que en las mezclas racémicas, con frecuencia la forma *levo* es farmacológicamente la más activa frente a la *dextro*. Por ejemplo, la *levo*-adrenalina es 15 a 20 veces más activa que su contraparte ^[2], por lo que los argumentos de la recurrente sobre un efecto técnico sorprendente o inesperado asociado a la selección de uno o más estereoisómeros del compuesto divulgado en el documento D1, carece de validez.

De igual forma el documento revela que el *esomeprazol* mostró curar a más pacientes que el *omeprazol* (mezcla racémica), como resultado de las propiedades metabólicas claramente diferenciables a dosis comparables, como es el caso de la mayor biodisponibilidad, menor exposición en los metabolizadores lentos, menor variación interindividual y una curva de dosis-respuesta más pronunciada en el estado estacionario que conllevan a una inhibición más pronunciada de la secreción de ácido gástrico, es decir, que el documento D2 ejemplifica la variabilidad de las propiedades farmacológicas y farmacodinámicas entre los diferentes estereoisómeros de un compuesto y la mezcla racémica. Asimismo, el documento revela las situaciones en las que se justifica el desarrollo y administración de un isómero óptico puro, las cuales se relacionan a continuación:

1. Uno de los isómeros provoca efectos adversos, y con el fin de excluir el "mal" componente a partir del racemato.
2. Uno de los isómeros tiene un efecto antagonista del isómero activo.
3. Sólo uno de los isómeros exhibe el efecto deseado.
4. Uno de los isómeros tiene propiedades más ventajosas como farmacocinética o farmacodinamia, o ambas, entre otros.

Es decir, la persona del oficio contaba con la información suficiente para concluir que la selección de los isómeros (2R,3S y 2S,3R) efectuada por la recurrente, es una práctica de rutina dentro del campo farmacéutico, y se deriva de forma evidente a partir del documento D1 y por otra parte, la materia reclamada en la solicitud en estudio corresponde a la aplicación de los conceptos básicos que enseña el documento D2, por lo anterior a la materia reclamada no se le puede atribuir nivel inventivo frente a las enseñanzas que en conjunto divulga los documentos D1 y D2 para la resolución de mezclas racémicas y para los estereoisómeros, a pesar de las diferencias en la potencia farmacológica entre los estereoisómeros reclamados y la mezcla racémica, porque ello estaba anticipado por las enseñanzas del documento D2 y corresponde a las ventajas atribuibles a una serie de compuestos derivados del estado de la técnica.

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.

¹ Farmacia Remington, 19ª edición, 1995, Farmacodinámica. Pág. 1092, Consideraciones estereoquímicas.

² Farmacia Remington, 19ª edición, 1995, Estabilidad de los productos farmacéuticos. Pág. 940. Racemización

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:21367

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/10-024579A

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Confirmar la decisión contenida en la Resolución No. 62377 del 25 de octubre 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 Targacept, INC., advirtiéndole que contra ella no procede recurso alguno, por encontrarse agotada la vía gubernativa

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 31 Mar 2014

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor(a)

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, cavelier@cavelier.com

Elaboró: Lenin Roberto Guerrero
Revisó: Consuelo Leguizamon Leguizamon
Revisó: Carlos Daniel Lemus Giraldo
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez
Aprobó: Jose Luis Salazar Lopez