

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 74672

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/07-002330

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. 15508 del 20 de marzo de 2012, la Superintendencia de Industria y Comercio negó patente de invención a la creación titulada: "DERIVADOS DE 3-(HETEROARIL-OXI)-2-ALQUIL-1-AZA-BICICLOALQUILO COMO LIGANDOS ALFA-7-NACHR PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SCN)", con fundamento en el artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, al estimar que la solicitud no cumplió con el requisito de nivel inventivo.

SEGUNDO: Que mediante escrito radicado en esta Entidad el 25 de abril de 2012 con el No. 07-002330 00011 0000, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, la sociedad NOVARTIS A.G, interpuso recurso de reposición contra la citada Resolución, con fundamento en los argumentos que a continuación se sintetizan:

Manifiesta el recurrente que *"contrario a las enseñanzas estructurales de D1 y D2, la presente invención reclama 2.metil-3-(5-indolil-heteroariloxi)-quinuclidinas de fórmula I."* (ver fórmula a folio 296)

Señala a continuación que *"Como cualquier persona medianamente versada en la materia lo podría reconocer, el núcleo quinuclidina en los compuestos de la presente invención se encuentra disustituido en las posiciones 2 y 3 (sustituyente B en la posición 2 y la fracción -O-Y-R en la posición 3), en particular, por un metilo (en posición trans respecto al oxígeno) y un grupo -oxo-piridazin/pirimidin/piridin/1,3,4-tiadiazol-5-indolilo, respectivamente. La SIC desestima esta indiscutible diferencia estructural fundamental, que aleja completamente los compuestos de la presente invención de los compuestos del arte previo citado, y de la que se deriva el efecto técnico alcanzado."*

Considera que la invención en estudio *"se diferencia de D1 en la presencia de un metilo en posición trans respecto al oxígeno (B-en la fórmula I) y en que el sustituyente R es un grupo 5-indolilo. Sin embargo, la SIC encuentra que no existe un efecto técnico por la presencia de los sustituyentes mencionados en B y R."*

Resalta que *"la sustitución en la posición 2 del núcleo quinuclidina por un metilo en*

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 74672

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/07-002330

posición trans en la presente invención, no se encuentra siquiera sugerida en los documentos citados como arte previo por la SIC (D1 y D2). Claramente, la persona medianamente versada en la materia, siguiendo las enseñanzas de D1 y D2, necesariamente produciría compuestos NO SUSTITUIDOS en la posición 2 del anillo bicíclico central..."

En su opinión "La inclusión de dicho grupo metilo en la posición 2, de ninguna manera corresponde a una simple modificación estructural obvia. De nuevo, la materia divulgada en el arte previo enseña claramente que no debe existir sustitución alguna en dicha posición sobre el núcleo quinuclidina. Ahora bien,... dicha sustitución de un grupo metilo en configuración trans en la posición 2 del núcleo quinuclidina, proporciona a los compuestos de la presente invención una mejor eficacia como agonista de los receptores $\alpha 7$ nAChR."

Reitera el recurrente que "las enseñanzas del arte previo enseñan claramente que no debe existir sustitución alguna en la posición 2 del núcleo quinuclidina. La inclusión (de) un grupo metilo en la posición 2, de ninguna manera corresponde a una simple modificación estructural obvia, pues no existe sugerencia alguna en el arte previo que motive a la persona medianamente versada en la materia a realizar tal modificación."

En cuanto se refiere al compuesto 3-[6-(1h-indol-5-il)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano, incluido como Ejemplo 9 en el documento US2005701375204, señala que esta Oficina afirma que no hace parte del arte previo "con el único fin (de) restar importancia a los resultados experimentales comparativos presentados. Sin embargo, ...de acuerdo a la divulgación de los compuestos de D1,...el compuesto utilizado como referencia de comparación (compuesto 3-[6-(1h-indol-5-il)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano), sí hace parte de tal documento del arte previo, en particular cuando X es $-\text{CH}_2-$, Y es piridazina y R es un grupo 5-indolilo. No se entiende cómo la SIC puede reiterar una afirmación falsa, con el único fin de invalidar información experimental comparativa, cuando a todas luces queda demostrado que dicho compuesto sí hace parte del arte previo, específicamente D1."

Considera por otra parte que "la comparación del compuesto de la presente invención 3-[6-(1h-indol-5-il)-piridazin-3-iloxi]-2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano (Ejemplo 3k), con el mismo compuesto del arte previo sin el sustituyente metilo en posición 2, como se muestra en las siguientes estructuras: ...(ver estructuras en el folio 299)... evidencia que el compuesto de la invención proporciona una mayor potencia. El Ejemplo 3k de la presente solicitud presenta un EC_{50} de $13 \pm 0,1\text{nM}$, y una eficacia del $89 \pm 5\%$, mientras que el compuesto más cercano (no sustituido en posición 2) presenta un EC_{50} de $16 \pm 0,2\text{nM}$ y una eficacia del $93 \pm 14\%$ (Biological Data to support European Patent Application No. 05 0578825.3). Nada en el arte previo sugiere que al sustituir el núcleo

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 74672

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/07-002330

quinuclidina en posición 2, específicamente con un grupo metilo, se obtendría una mejor eficacia, como lo demuestran los resultados experimentales aportados."

Manifiesta el recurrente que esta Oficina ignoró sus argumentos presentados en respuesta al primer examen de fondo y reiterados en respuesta al segundo examen, relacionados con el estado del arte al momento de desarrollar la presente invención.

Expone a continuación que *"Si bien los artículos de Bunelle et al y Mazurov et al. no han sido considerados como arte previo para examinar la invención, es importante resaltar que el artículo de Bunelle et al fue publicado en enero 2004, y que al artículo de Mazurov et al, hace una revisión de los ligandos selectivos del receptor $\alpha 7$ nACh, particularmente, de la patente WO2022/085901, publicada el 31 de octubre de 2002. Es decir, los dos artículos de Bunelle et al y Mazurov et al., hacen referencia a materia de fecha anterior a la fecha de prioridad que reclama la presente invención. Por lo tanto, los artículos de Bunelle et al y Mazurov et al., constituyen información complementaria, que demuestra que incluso un año o dos años después de la fecha de prioridad reclamada por la presente invención, los expertos en el campo técnico aún concluían que la introducción de un sustituyente en la posición 2 del núcleo quinuclidina, disminuiría significativamente la afinidad de los agonistas por el receptor $\alpha 7$ nACh."*

Concluye en esta parte que *"con el fin de proporcionar argumentos adicionales a favor del nivel inventivo de la materia reivindicada, me refiero específicamente al compuesto (2S,3R)-3-[6-(1H-indol-5-il)-piridazin-3-iloxi]-2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano (Ejemplo 31) reclamado en la Reivindicación 6, el cual sorpresivamente presenta una potente actividad agonista, en contraposición a compuestos relevantes del arte previo citado, que presentan una menor potencia... En definitiva, es incuestionable que los compuestos de la presente invención, en particular el Ejemplo 31, reclamado en la Reivindicación 6, proporcionan un efecto inesperado y ventajoso sobre el arte previo citado, aún a pesar de la aparente cercanía estructural de los compuestos anteriormente conocidos."*

Por lo anterior, solicita al menos *"considerar la concesión del compuesto de la Reivindicación 6, para el cual queda demostrada indudablemente su afinidad y eficacia sorprendente, en comparación con compuestos relevantes del arte previo."*

Finalmente, señala que en relación con la invención de la presente solicitud, *"el privilegio de patente ha sido otorgado por parte de las Oficinas de Patentes en Europa, Australia, México y Rusia."*

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

Página 3 de 7

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 74672

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/07-002330

Empieza el recurrente por precisar que, contrario a las enseñanzas estructurales de D1 y D2, *"la presente invención reclama 2-metil-3-(5-indolil-heteroariloxi)-quinuclidinas de fórmula I."* (ver fórmula a folio 296) y agrega: *"el núcleo quinuclidina en los compuestos de la presente invención se encuentra disustituido en las posiciones 2 y 3 (sustituyente B en la posición 2 y la fracción -O-Y-R en la posición 3), en particular, por un metilo (en posición trans respecto al oxígeno) y un grupo -oxo-piridazin/pirimidin/piridin/1,3,4-tiadizol-5-indolilo, respectivamente. La SIC desestima esta indiscutible diferencia estructural fundamental, que aleja completamente los compuestos de la presente invención de los compuestos del arte previo citado..."*

Al respecto resulta pertinente precisar que los documentos D1 y D2 revelan compuestos derivados de quinuclidina que son ligandos del receptor alfa-7-nAChR los cuales se diferencian de los compuestos ahora reivindicados únicamente en que no se presenta la sustitución metilo, por tanto la persona normalmente versada en la materia estaría en capacidad de modificar de manera obvia los compuestos de las anterioridades citadas para llegar a los compuestos reivindicados con la expectativa de que también fueran ligandos del receptor alfa-7-nAChR. En conclusión, la estructura de los compuestos reivindicados no es inesperada a la luz de las enseñanzas de los documentos antecedentes D1 y D2.

Según el recurrente las enseñanzas del arte previo enseñan claramente *"que no debe existir sustitución alguna en la posición 2 del núcleo quinuclidina...la comparación del compuesto de la presente invención... (ejemplo 3k) con el mismo compuesto del arte previo sin el sustituyente metilo en la posición 2...evidencia que...el ejemplo 3k... presenta un EC50 de 13 +/-0.1nM y una eficacia del 89 +/-5%, mientras que el compuesto más cercano...presenta un EC50 de 16+/-0.2 nM y una eficacia del 93+/-14%..."*

Del análisis de los resultados presentados por el recurrente, es importante resaltar que son estadística y matemáticamente muy similares, debido a que el rango de EC50 para el compuesto de la presente solicitud está entre 12.9-13.1 nM, mientras para el compuesto más cercano es de entre 15.8-16.2 nM, es decir, son rangos muy similares debido a que se trata de las mismas unidades de concentración (nM). De otra parte, los rangos de eficacia mostrados se superponen, ya que para el compuesto reivindicado se encuentra entre 84-94% y para el compuesto más cercano es de 79-107%.

En conclusión, al hacer un análisis juicioso de los datos reportados, resulta claro que la sustitución que diferencia a los compuestos reivindicados con los del estado de la técnica no trae como consecuencia un efecto sorprendente, ya que son muy similares y,

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 74672

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/07-002330

por tanto, obvios para la persona normalmente versada en la materia.

El recurrente insiste en que se estudien los artículos presentados como anexos de los folios 207 y siguientes, considerando importante resaltar que *"el artículo de Bunelle fue publicado en enero de 2004 y que el artículo de Mazurov hace una revisión de los ligandos selectivos del receptor $\alpha 7$ nAch, particularmente de la patente WO 2002/85901... Por lo tanto, los artículos de Bunelle et al y Mazurov et al., constituyen información complementaria..."* El primero enseña, en su opinión, que la introducción de un sustituyente 2-metilo en el núcleo de quinuclidina causa una pérdida de 3 veces la afinidad sobre el alfa-7. Y en relación al artículo de Mazurov asegura que la incorporación de grupos pequeños o grandes en la posición 2 del anillo azabíciclo, generalmente causa un detrimento en la afinidad.

En relación con el artículo de Bunnelle, cabe resaltar que en el Anexo 3 aparece mencionado lo que cita el recurrente pero para el compuesto de número 359 que tiene tienopiridina, entonces al compararlos con los compuestos reivindicados que tienen indolilo, la enseñanza no es relevante, además, en gracia de discusión, la afinidad del compuesto 359 es de 18 nM, la cual es similar con los datos reportados para el ejemplo 3k de la presente solicitud que es de 13 nM. En conclusión, la persona versada en la materia no tomaría como relevante la enseñanza de Bunnelle en el desarrollo de los compuestos reivindicados.

Por otra parte Mazurov, efectivamente, menciona lo resaltado por el recurrente, pero para compuestos que tienen clorofenilo, además de tener adicionalmente -NH- dentro de su molécula, entonces la persona normalmente versada en la materia no tomaría solamente el anillo quinuclidina, sino que requeriría de -NH- y clorofenilo en la molécula para evitar incluir un metilo dentro de la quinuclidina. En conclusión, las enseñanzas de Mazurov no son suficientes para persuadir a la persona versada en la materia de no incluir un metilo dentro de los compuestos del estado de la técnica.

Adicionalmente, considera que el compuesto (2S,3R)-3-[6-(1H-indol-5-il)-piridazin-3-iloxi]-2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano (Ejemplo 31) reclamado en la Reivindicación 6, *"presenta una potente actividad agonista, en contraposición a compuestos relevantes del arte previo citado, que presentan una menor potencia... En definitiva, es incuestionable que los compuestos de la presente invención, en particular el Ejemplo 31, reclamado en la Reivindicación 6, proporcionan un efecto inesperado y ventajoso sobre el arte previo citado, aún a pesar de la aparente cercanía estructural de los compuestos anteriormente conocidos."*

Al hacer un análisis de la tabla adjuntada por el solicitante, se aprecia que si bien se ve un EC50 menor para el compuesto reclamado en comparación con el resto de compuestos allí relacionados, se ve que la eficacia es similar e incluso menor que

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 74672

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/07-002330

algunos de ellos con el hecho adicional de que las estructuras de los ejemplos 4, 79, 85 de D1, así como la del ejemplo B8 de D2 no son comparables con las del compuesto reclamado, ya que ninguno de estos ejemplos tienen el resto indol. En conclusión, los datos reportados por el recurrente no son relevantes para demostrar un efecto sorprendente.

Por otra parte, y en gracia de discusión, se aprecia que el compuesto del ejemplo 31 es el isómero del ejemplo 3k, de igual manera dicho isómero presenta una actividad muy similar (EC50 14 del ej. 31 contra EC 50 13 del ej. 3k) que al ser comparada con el compuesto más cercano, no es sorprendente, tal como se dijo en puntos anteriores.

Finalmente, en cuanto se refiere al hecho de haberse concedido en otros países patente para la misma invención que ahora se estudia y con relación al principio de independencia de las patentes, cabe traer a colación lo manifestado por el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina en el sentido que *"El sistema de otorgamiento de patentes que se adoptó en la Comunidad Andina se encuentra soportado en la actividad autónoma e independiente de las Oficinas Competentes en cada País Miembro. Dicha actividad, que aunque de manera general se encuentra regulada por la normativa comunitaria, deja a salvo la mencionada independencia..."* (Proceso 51-IP-2008)

En este caso el Título II de la Decisión 486 denominado "De las patentes de invención" regula el procedimiento para la obtención de una patente y deja en cabeza de las Oficinas Nacionales Competentes el trámite de la solicitud y el correspondiente examen de patentabilidad.

Según lo expuesto por el Tribunal en el mencionado proceso, el hecho de concederse patente en otro país, miembro o no de la Comunidad Andina, *"no significa que indefectiblemente se deba conceder dicha patente de invención en otro País Miembro, ..."*, puesto que son las Oficinas Competentes las que deben decidir sobre la patentabilidad *"sin estar atadas a lo decidido por otra Oficina de patentes"*.

También considera el Tribunal que la Oficina de patentes *"tiene la obligación en cada caso de hacer un análisis de patentabilidad de conformidad con la normativa vigente y teniendo en cuenta los aspectos y pruebas que obran en cada trámite..."*, lo que efectivamente se hizo en este caso.

En efecto, en el estado de la técnica se encontraron los documentos D1 y D2, de cuya combinación de enseñanzas aparece sugerido el objeto ahora reivindicado.

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

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 74672

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/07-002330

nivel inventivo; en consecuencia, no se halla mérito para revocar la decisión impugnada.

RESUELVE:

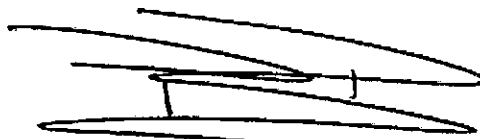
ARTÍCULO PRIMERO: Confirmar la decisión contenida en la Resolución 15508 del 20 de marzo de 2012, por medio de la cual se negó una patente de invención.

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a la sociedad NOVARTIS A.G, entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella no procede recurso alguno, por encontrarse agotada la vía gubernativa.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D. C., el 30 Nov 2012

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor
Carlos R. Olarte
office@olartemoure.com

Elaboró: Jesus Fernel Garcia Garcia ✓
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez ✓
Aprobó: Jose Luis Londoño Fernandez ✓