

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 47268

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/07-122625

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 escrito radicado en esta Superintendencia el 20 de noviembre de 2007, con el N° 07-122625-00000-0000, por la sociedad Laboratorios Almirall S.A., a través de apoderado, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "DERIVADOS FLUORADOS DE 4-(2-AMINO-1-HIDROXIETIL)FENOL COMO AGONISTAS DEL RECEPTOR β_2 ADRENERGICO", que corresponde a la solicitud internacional PCT/EP2006/004680 del 17 de mayo de 2006.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 594 del 31 de julio de 2008, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 00071 y notificado por fijación en lista el 05 de enero de 2012 se requirió a la solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico visibles a folios 273 a 280 del cuaderno administrativo, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión, para la concesión de la patente.

CUARTO: Que la solicitante mediante escrito radicado bajo el N°07-122625-00011-0000 del 14 de mayo de 2012, respondió oportunamente el requerimiento formulado, y presentó nuevas reivindicaciones 1 a 14 (folios 314 a 316) que reemplazan las originalmente presentadas, atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo. Se aceptó el nuevo capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

QUINTO: Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina "*Los países miembros 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 14 contenidas en los folios 314 a 316, no cumplen con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 47268

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/07-122625

6.1. Objeto de la invención

El objeto de la invención se refiere a la necesidad de proporcionar compuestos útiles como agonistas de los receptores $\beta 2$ adrenérgicos para el tratamiento de enfermedades pulmonares, parto prematuro, glaucoma, trastorno neurológico o trastornos cardíacos. Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un compuesto fluorado de la fórmula (I) y composiciones que lo contienen.

6.2. Determinación del estado de la técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad invocada, es decir, el 20 de mayo de 2005.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	GB2140800	Phenethanolamine derivatives	5 de Diciembre de 1984
D2	Artículo	Review: Important fluorinated drugs in experimental and clinical use	1 de Diciembre de 2002

D1¹ divulga compuestos derivados de fentanolininas como agonistas de receptores β adrenérgicos, su preparación y composiciones que los contienen.

D2² (Fls. 242 a 248) divulga detalles de los efectos farmacocinéticos y farmacodinámicos que se generan al obtener fármacos con sustituciones flúor.

6.3. 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"*.

1 <http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DBt=EP&DOC=&adjacent=true&locale=enEP&FTD=&date=19841205&CC=GB&NR=2140800A&KCZA>

2 Journal of fluorine Chemistry 118 (2002) 27 a 33.

Página 2 de 6

Al contestar favor indique el número de radicación que se indica a continuación:
Cod Verificación: 257488114

S Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 2, 5, 7 y 10 PBX: 5870000
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 26- 55 int. 2 Tel 5737020
Call Center 5920400. Línea gratuita Nacional 01800-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: contactenos@sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

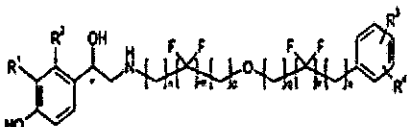
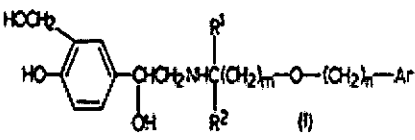
RESOLUCIÓN No: 47268

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/07-122625

En el presente caso, los compuestos reclamados en la solicitud no tienen nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 se refiere a: “*Un compuesto de fórmula (I) ...*” (Fl. 314).

La tabla siguiente presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 1, y las reveladas en el documento D1, que representa el estado de la técnica:

Características esenciales	D1
	
R1:-CH2OH, -NHC(O)H o se une al R2 formando el grupo -NH-C(O)-CHOCH-	CH2OH
R2:H	H
R3: H, halógeno, -NH-CO-NH2, hidantoino, alquilo C1-4, alcoxi C1-4.	H, halógeno, alcoxi
R4:H	H
átomos de flúor en cadena carbonada	ausente
n, p, q, m, s, r:0,1,2 ó 3.	m: 2 a 8 (representa m, p, n) n:1 8representa q, r, s)

Como se mencionó anteriormente, los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque D1 divulga compuestos derivados de fentanolamina de fórmula (I) (línea 35, Pág. 1, Fl. 269), los cuales presentan actividad agonista (estimulante) específica sobre los receptores β 2 adrenérgicos (líneas 5 a 8, Pág. 1, Fl. 269, reivindicación 1). Dichos compuestos son formulados especialmente en composiciones para inhalación (líneas 30 a 35, Pág.4, Fl. 27), en concentraciones entre 0.0005mg a 10mg (líneas 1 a 3, pág. 5, Fl. 270).

Los compuestos reivindicados difieren de los de D1 en que tienen dentro de la cadena carbonada un sustituyente diflúor.

No obstante esta diferencia, no se evidencia un efecto sorprendente o una ventaja de los compuestos reivindicados con respecto a lo divulgado en el estado del arte (compuestos análogos sin los átomos de flúor) en cuanto a la capacidad de unirse a los receptores, selectividad y potencia agonista.

Cabe resaltar que los datos de actividad proporcionados por el solicitante hacen referencia a ensayos de actividad agonista en tráquea de cobayos (ensayo C), los

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 47268

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/07-122625

cuales miden la potencia para los agonistas de receptores $\beta 2$ adrenérgicos y se expresan en términos de concentración necesaria para inducir una inhibición del 50% (EC50). Dichos resultados muestran que los compuestos difluorados (ejemplos 3,4) presentan valores de 9nM, 5nM, y 5nM respectivamente, con relación a compuestos comercialmente conocidos en D1 que tienen valores de 2,9nM, lo cual indica que se requiere una mayor concentración de los nuevos compuestos (reivindicados de fórmula I) para lograr un mismo efecto.

Por otro lado, se presentan resultados de ensayos que miden el índice terapéutico de los compuestos reclamados (ver folio 267), dichos resultados muestran que existe una ventaja de estos compuestos difluorados con respecto a lo divulgado en el estado de la técnica; sin embargo, en el capítulo descriptivo no se hace referencia alguna acerca de la metodología utilizada para este ensayo, los parámetros de medición, etc., por lo cual no es posible para la persona normalmente versada en la materia reproducir dichos ensayos.

Ahora bien, se observa una tabla de resultados de EC50 (nM) (pág.6, Fl.304), la cual no soporta lo afirmado por el solicitante a folio 302 del expediente, cuando menciona que: "*se desea informar que el objetivo es demostrar la selectividad y por lo tanto el margen de seguridad que se puede determinar.*"; ya que no existen resultados de selectividad de los compuestos comparados (2, 5,7, 9 y 11 a 17) con el salmeterol.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que se pretende resolver en esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar los derivados de fentanolamina conocidos según D1 de tal manera que se modulen o modifiquen los parámetros estéricos, electrónicos y lipofílicos?

Adicionalmente, la inclusión de sustituyentes difluor en diferentes moléculas activas (fármacos) se encuentra divulgado en D2, el cual enseña que la adición o cambio de átomos de hidrógeno por sustituyentes flúor (fluorización) permite la modulación de parámetros estéricos, electrónicos y lipofílicos que influyen en las propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas de dichos fármacos. Asimismo, el cambio bioisostérico de hidrógeno por flúor permite entre otros que la interacción fármaco-receptor se refuerce (párrafo 2, Pág. 27, Fl. 242), mejorando la interacción covalente entre el receptor y el ligando.

De manera que, tomando en cuenta todo lo anteriormente expuesto, la persona normalmente versada en la materia que pretenda obtener compuestos derivados de fentanolamina los cuales tengan características o parámetros estéricos, electrónicos y lipofílicos adecuados para ser agonistas del receptor $\beta 2$ adrenérgico y que conozca el estado de la técnica, estaría motivada a realizar la adición o la modificación bioisostérica de hidrógeno por flúor propuesto en D2 en los compuestos divulgados

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 47268

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/07-122625

por D1 llegando así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud, por lo cual dicho objeto no tiene nivel inventivo.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2 a 16 no mencionan características inventivas adicionales, tampoco pueden ser consideradas inventivas.

En referencia al argumento del solicitante, en cuanto a que no todos los compuestos fluorados de D2 son mejores (Pág.4, Fl.302), se aclara que por la misma razón es necesario mostrar la ventaja real del compuesto reivindicado representado por la fórmula (I), con la inclusión de difluor en la cadena carbonada frente al arte previo, en cuanto a la capacidad de unirse a los receptores β_2 adrenérgicos, selectividad y potencia agonista frente a dichos receptores; de manera que las tablas presentadas (pág.6, Fl.304 y Pág.5, Fl.303), no soportan la selectividad ni el margen de seguridad que se le atribuye al compuesto de la presente solicitud; ya que no existen resultados de selectividad de los compuestos comparados (2, 5,7, 9 y 11 a 17) contra el salmeterol.

Es oportuno aclarar que, aunque el solicitante en el último capítulo reivindicatorio limitó algunos sustituyentes a lo soportado en la descripción, también en anteriores requerimientos se objetó la expresión "al menos uno" refiriéndose a las variables n, p, q, m, s, r y sus posibles combinaciones (el solicitante no dio respuesta), lo cual da como resultado muchísimos compuestos de los que no se tiene evidencia sean más selectivos que sus análogos ya divulgados en el arte previo, teniendo en cuenta que en D1 ya se divulgaban compuestos derivados de fentanolamina de fórmula (I) (línea 35, Pág. 1, Fl. 269), los cuales presentan actividad agonista selectivos sobre los receptores β_2 adrenérgicos (resumen, líneas 5 a 8, Pág. 1, Fl. 269, reivindicación 1).

De manera que la actividad de los compuestos reclamados en cuanto a capacidad de unirse a los receptores β_2 adrenérgicos, selectividad y potencia agonista frente a dichos receptores no es sorprendente para la persona normalmente conocedora de la materia, a la luz de lo enseñado en el documento D1 y D2.

En conclusión, teniendo en cuenta que los argumentos de la solicitante no desvirtúan de manera alguna las objeciones a la patentabilidad ya sustentada, el Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada "DERIVADOS FLUORADOS DE 4-(2-AMINO-1-HIDROXIETIL) FENOL COMO AGONISTAS DEL RECEPTOR β_2 ADRENERGICO".

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución a la doctor Oscar Correa, en su calidad de apoderado de la sociedad

Página 5 de 6

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 47268

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/07-122625

Laboratorios Almirall S.A., 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 cinco (5) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 31 Jul 2012

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


JOSE MIGUEL DE LA CALLE RESTREPO

Elaboró: Lina Del Carmen Mordecay Dunoyer ✓
Revisó: Ana Delia Pinzon Garcia ✓
Revisó: Mario Andres Carvajalino ✓
Revisó: Jesus Fernel Garcia Garcia ✓
Aprobó: Jose Luis Londoño Fernandez ✓