

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:64459

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-258872

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. 28648 del 29 de mayo de 2015, la Superintendencia de Industria y Comercio denegó patente de invención a la creación denominada: “1,3 OXAZINAS COMO INHIBIDORES DE BACE1 Y/O BACE2”, 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 09 de julio de 2015, con el No.13-258872-00009-0000, 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 aseguran con respecto a D2 que “(...) me permito resaltar nuevamente que los compuestos reclamados en la presente solicitud difieren de las enseñanzas divulgadas en el documento D2 en dos aspectos importantes: i) los compuestos de la invención presentan un grupo oxazinilo mientras que los compuestos divulgados en D2 presentan como parte fundamental de su molécula un grupo tiazinilo, y ii) los compuestos de la invención no define ningún grupo carbonilo para el sustituyente Z mientras que todos los compuestos divulgados en D2 incluyen dicho grupo carbonilo unido a un grupo amino, creando así una amida en la estructura y estableciendo que dichos compuestos son derivados de la amida del ácido carboxílico sustituido. (...), la persona del oficio medianamente versada en la materia tendría que realizar dos tipos diferentes de modificaciones a la molécula de tiazinilo amino-sustituido de D2, para llegar a los compuestos que se reclaman en la presente solicitud (...).”

Con respecto a D3, las recurrentes manifiestan que “(...) relaciona conceptos sobre bioisosterismo (...) divulga únicamente el reemplazo bioisostérico entre los grupos –S- y –O-, pero no especifica que dicho reemplazo es satisfactorio en fracciones de anillos con heterocíclicos ni tampoco menciona la eliminación de un grupo carbonilo en la posición del sustituyente Z de la fórmula I de los compuestos de la presente invención (...).”

Por otro lado, explican las recurrentes que “(...) mientras que todos los 702 compuestos ejemplificados D2 presentan un grupo funcional –NH- en la posición que corresponde al

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:64459

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-258872

sustituyente Y de los compuestos de la presente invención, los compuestos de la presente solicitud permiten definir dicho sustituyente con 3 opciones diferentes (...) no existe información alguna en D3 para que, del gran número de posibilidades resultantes con las restricciones del documento D2, la persona versada en la materia pudiera escoger específicamente dicha limitación al sustituyente –NH- y obtener, de manera evidente, compuestos con el efecto atribuido a la invención (...)", por lo que finalmente concluyen que "(...) las enseñanzas de D3, combinadas con D2, no aseguran que posibles modificaciones resulten en compuestos con la misma actividad inhibitoria de BACE1 y/o BACE2".

Respecto al documento H. Hilpert, et. al., indican las recurrentes que no se citó con el fin de evaluar la novedad o el nivel inventivo de la presente aplicación, sino para demostrar que el reemplazo de un grupo tiazinilo por el grupo oxazinilo y/o el reemplazo de hidrógeno por flúor, no es ni convencional, ni obvio, por lo que debe ser considerado a pesar de su fecha de publicación.

Con respecto a los documentos, Foye's Principles of Medicinal Chemistry e Isosterism and Molecular modification in drug design de Thornber, las recurrentes aseguran que a pesar de ser documentos básicos en el campo técnico de la invención, la persona medianamente versada en la materia reconoce que existen muchos factores, en los cuales los reemplazos bioisostéricos resultan en una disminución de la actividad biológica del compuesto; por lo que concluye que es sorprendente e inesperado que los compuestos de la invención exhiban una actividad inhibitoria satisfactoria de la BACE1 y/o BACE2, en comparación con los compuestos del estado del arte previo.

Adicionalmente, las recurrentes explican que la comparación de los valores IC50 de los compuestos de la presente invención, con respecto a aquellos de D2, no es válida, puesto que los compuestos corresponden a estructuras con anillos centrales diferentes. Para tal efecto, se remiten a la Tabla de las páginas 77 a 88 de la descripción de la presente solicitud, en donde se observa que los compuestos reclamados exhiben valores IC50 para BACE1 que varían entre 0.011uM (ejemplo 22) y 14,466 uM (compuesto del ejemplo 51) y, además, que 20 compuestos de los 66 reclamados exhiben valores IC50 para BACE2 que varían entre 0,068 uM (compuesto del ejemplo 14) y 10,861uM (compuesto del ejemplo 40).

Teniendo en cuenta lo anterior, las recurrentes concluyen que el análisis de nivel inventivo realizado por este Despacho se encuentra enmarcado dentro de lo que del ámbito de las patentes se conoce como "*hindsight*" o análisis "*Ex post facto*", a la luz de las enseñanzas de los documentos del estado de la técnica citados.

Finalmente, las recurrentes mencionan que la presente solicitud ha sido concedida por la Oficina Americana de Patentes, USPTO, y cita el tratado del PPH firmado con Estados Unidos, con el fin de que sean tenidas en cuenta para evaluar su patentabilidad.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

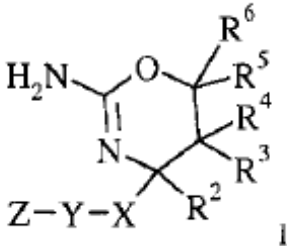
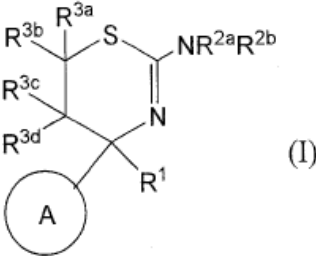
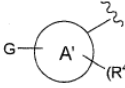
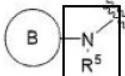
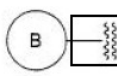
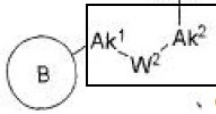
RESOLUCIÓN No:64459

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-258872

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

En cuanto a los argumentos relacionados con el documento D2, se aclara a las recurrentes que la única diferencia establecida al comparar la Markush reclamada con la Markush de la anterioridad, consiste en que en la solicitud se encuentra la presencia del anillo oxacina, mientras que en el documento del estado de la técnica corresponde a un anillo tiazina, tal como se demuestra a continuación:

Compuestos reclamados en la presente solicitud	Compuestos reclamados en la anterioridad D1.
 I	 (I)
$Z-Y-X'$ donde: X es arilo, heteroarilo, cicloalquilo opcionalmente sustituidos por R1 (hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆), Y es -NH- o un enlace Z es arilo, heteroarilo cicloalquilo y heterociclo opcionalmente sustituidos, por R8	 donde : A es un grupo carbociclo (arilo, cicloalquilo), heteroarilo opcionalmente sustituidos por R4 (halógeno, hidrógeno), G es un grupo:  o   donde Ak1 es alquilenos C1, W2 es NR5 y Ak2 es un enlace simple (forma el grupo -NHCH2-) y, R5 es hidrógeno B arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclo opcionalmente sustituidos.

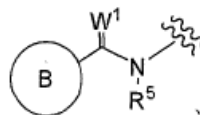
Por lo tanto, la otra diferencia planteada por las recurrentes relacionada con la presencia de un grupo carbonilo para el sustituyente Z no existe, porque si bien en D2

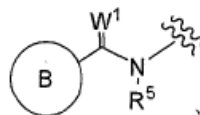
REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:64459

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

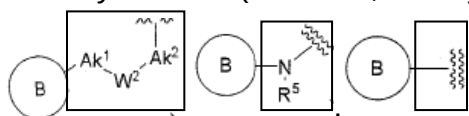
Rad. PCT/13-258872



se divulga que G puede ser un grupo , donde W1 es O (forma un grupo carbonilo), este documento también enseña la presencia de otro tipo de grupos tales el alquilamino (-NHCH₂-), amino (-NH-) o un enlace simple para el sustituyente B (equivalente a Y en la presente solicitud).

En lo relacionado con D3, se aclara a las recurrentes que su relevancia radica en que precisamente enseña el elemento diferenciador con D2, es decir, que el intercambio de un anillo de tiazina por una oxacina los cuales son considerados por la persona medianamente versada en la materia como reemplazos bioisostéricos, y son utilizados comúnmente, con el fin de mantener la actividad farmacológica de los compuestos; por lo que se concluye, que es un documento válido para afectar la patentabilidad de la presente solicitud.

En cuanto al argumento de las recurrentes en donde manifiestan que “(...) *mientras que todos los 702 compuestos ejemplificados D2 presentan un grupo funcional –NH- en la posición que corresponde al sustituyente Y de los compuestos de la presente invención, los compuestos de la presente solicitud permiten definir dicho sustituyente con 3 opciones diferentes (...) no existe información alguna en D3 para que, del gran número de posibilidades resultantes con las restricciones del documento D2, la persona versada en la materia pudiera escoger específicamente dicha limitación al sustituyente –NH- y obtener, de manera evidente, compuestos con el efecto atribuido a la invención (...)*”, se aclara que D2 si divulga las tres opciones reclamadas por la solicitud para el sustituyente Y (-NHCH₂, NH y un enlace simple), cuando se define a A como



, en donde AK1-W2-AK2 equivale al grupo –NHCH₂-, NR₅ (donde R₅ es hidrógeno), o se encuentra un enlace simple al grupo tiazina, tal como se explicó en la anterior tabla comparativa; por lo tanto, no es relevante que D3 divulgue este tipo de variaciones, puesto que ya en el documento D2 se encontraban estos sustituyentes claramente establecidos dentro de su alcance.

Por otro lado, en cuanto a los argumentos de las recurrentes con respecto al artículo científico de H. Hilpert, et. al., se aclara nuevamente que fue publicado con fecha de 16 de abril de 2013 y por tanto de ninguna manera podía corresponder a un documento de conocimiento público el día 27 de mayo de 2011 (fecha de prioridad invocada).

Sin perjuicio de lo anterior, del citado documento tampoco se puede concluir que los compuestos reclamados (derivados de oxacina) sean mejores que los de tiazina divulgados en D2, tal como se muestra a continuación:

REPÚBLICA DE COLOMBIA

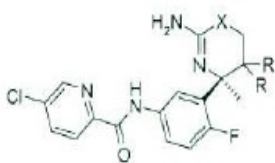
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:64459

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-258872

Table 1. In Vitro and in Vivo Profiles of Oxazines 1a and 14a and Thiazines 112 and 113



compd	X	R	p <i>K_a</i> ^b	IC ₅₀ (μM) ^a			shift BACE1 enzyme vs cell-based	brain Aβ40 reduction in mice at 30 mg/kg ^d (%)
				hBACE1 enzyme	hBACE2 enzyme	Aβ40 cell-based ^c		
1a	O	H	9.8	0.137	0.052	0.010	14	29
14a	O	F	6.3	0.026	0.015	0.017	2	69
112	S	H	9.0	0.016	0.009	0.001	16	92
113	S	F	6.1	0.014	0.010	0.004	3	0

^aIC₅₀ values are means of at least 2 independent experiments. ^bp*K_a* determined by capillary electrophoresis. ^cHEK293 cells transfected with wild-type human APP. ^dCompound given orally, *n* = 3–4, 4h post dose, mean reduction as compared to vehicle control.

Si tenemos en cuenta los compuestos 1a y 112, donde la única variación consiste en la modificación bioisostérica del oxígeno en el anillo (oxacina) por el azufre en el anillo (tiazina), se observa que la inhibición sobre BACE1 es de 0.137uM y 0,016 y su potencia en vivo es de 29 y 92% respectivamente; lo que indica que los compuestos que tienen el anillo tiazina, tal como los divulgados en D2, presentan una actividad inhibitoria mayor (8 veces más) y una potencia en vivo mayor (del 63% más), que los compuestos que tienen el anillo oxacina, tal como los que se reclaman en la actual solicitud.

Ahora, si bien es cierto cuando las recurrentes afirman, que los documentos Foye’s Principles of Medicinal Chemistry e Isosterism and Molecular modification in drug design de Thornber, permiten a la persona medianamente versada en la materia reconocer que existen muchos factores en los cuales los reemplazos bioisostéricos resultan en una disminución de la actividad biológica del compuesto, para el presente caso se puede afirmar categóricamente que la persona versada en la materia estaría motivada a hacer tal modificación dado que conoce la estrategia del bioisosterismo para diseñar compuestos, que consiste en el reemplazo de un grupo por otro similar en tamaño, volumen, distribución electrónica de los átomos, grado de solubilidad lipídica y acuosa, reactividad química y capacidad de formación de enlaces de hidrógeno; así las cosas, dado que los anillos oxacina (de la solicitud) son bioisósteros de los anillos tiazina, tal como lo establece el documento D3, relación que se denomina “bioisosterismo clásico”, del tipo “reemplazo de anillos bioequivalentes” (Moreira¹, Pág.32, Col. Izquierda), estos anillos son intercambiables entre sí, dado que tienen las mismas propiedades electrónicas y el mismo patrón de aromaticidad, y pueden ser considerados bioequivalentes a nivel de interacciones con el mismo receptor. Es decir, dicha modificación es obvia para la persona versada en la materia, porque las recurrentes en ningún momento del trámite aportaron información que demostrara la ventaja técnica de los compuestos de la presente invención, porque tienen actividad inhibitoria sobre

¹ Bioisosterism: A Useful Strategy for Molecular Modification and Drug Design. Lídia Moreira Lima and Eliezer J. Barreiro. Current Medicinal Chemistry, 2005, Pág. 32, Col. izquierda.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:64459

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-258872

BACE1 y/o BACE 2, equivalente a la de los compuestos divulgados en D2, tal como se explicó anteriormente.

En lo relacionado con la comparación incorrecta de los valores de IC50 de la presente solicitud, con los compuestos de la anterioridad, se aclara a las recurrentes que la comparación realizada por este Despacho es válida, puesto que lo que se reclama en la solicitud es una Markush de carácter muy general, la cual debe ser comparada con la generalidad del documento D2, por el número ilimitado de compuestos obtenidos de las sustituciones planteadas; por tal motivo, al comparar los mismos datos aportados por las recurrentes, en donde los valores de IC50 uM para BACE1 de los compuestos de la solicitud varían entre 0.011 y 14,466, en comparación con los compuestos de la anterioridad, donde se reportan datos de IC50 uM para BACE1 en un rango de 0.02 a 9,25, se puede concluir que estos valores se encuentran dentro del rango establecido para los compuestos de la invención. Adicionalmente, si bien es cierto que para algunos casos se reportan datos para la inhibición de BACE2, las recurrentes en ninguna parte del trámite demostraron una ventaja técnica real respecto a los compuestos del estado de la técnica; por lo tanto, la persona normalmente versada en la materia en búsqueda de nuevos compuestos con actividad inhibitoria sobre BACE1 y/o BACE 2 alternativos a los encontrados en el estado de la técnica, modificaría el anillo tiazina de D2 por un anillo de oxazepina, tal se plantea en D3, con la expectativa de mantener el efecto inhibitor sobre BACE1 y o BACE 2, afectando el nivel inventivo de la presente.

Con lo anterior queda demostrado que esta Oficina no realizó un análisis ex post facto en la decisión recurrida, como erróneamente lo interpretan las recurrentes, toda vez las anterioridades citadas fueron publicadas con anterioridad a la fecha de prioridad de la presente solicitud y, adicionalmente, se relacionó la invención con un problema técnico, el cual se analizó con base en las enseñanzas de D2 en combinación con lo divulgado en D3.

Asimismo, frente al tratado de PPH y las concesiones extranjeras mencionadas por las recurrentes, cabe indicar que imperan, en materia de patentes, los principios de territorialidad, autonomía e independencia, siendo cada país autónomo e independiente al momento de conceder o denegar un privilegio de patente de invención, en virtud de sus propios análisis, exámenes de patentabilidad, el caso particular y normatividad aplicable.

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 y, en consecuencia, no se halla mérito para revocar la decisión impugnada.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:64459
Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-258872

Con fundamento en las anteriores consideraciones, el Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Confirmar la decisión contenida en la Resolución No. 28648 del 29 de mayo de 2015, por medio de la cual se denegó una patente de invención.

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente Resolución a las solicitantes 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 17 Sep 2015

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor(a)

ALICIA LLOREDA RICAURTE, notificacionespatentes@lloredacamacho.com

Elaboró: Gloria Jacqueline Alfonso Rozo
Revisó: Lyna Del Carmen Mordecay Dunoyer
Revisó: Carlos Alberto Ortiz Lopez
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez
Aprobó: JosÉ Luis Londoño FernÁndez