

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:90498

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-265458

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. 28746 del 29 de Mayo de 2015, la Superintendencia de Industria y Comercio denegó patente de invención a la creación denominada: “NUEVOS ÁCIDOS PIPERIDINIL-MONOCARBOXÍLICOS COMO AGONISTAS DEL RECEPTOR DE ESFINGOSINA-1-FOSFATO-1(S1P1)”, 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 15 de Julio de 2015, con el No. 13-265458-00006-0000, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, las sociedades BIOPROJET y SUN PHARMA ADVANCED RESEARCH COMPANY LTD., interpusieron recurso de reposición contra la citada Resolución, con fundamento en los argumentos que a continuación se sintetizan:

Las recurrentes manifiestan que los documentos D1 y D2 también fueron citados en el reporte internacional de búsqueda y en la opinión escrita, sin embargo, la oficina internacional reconoció la novedad y el nivel inventivo de la solicitud. Y citan los argumentos indicados en la opinión escrita frente al problema técnico que pretende solucionar la invención y la solución aportada, específicamente se refieren al hecho que los compuestos de fórmula (I) de la solicitud difieren de los compuestos del documento D1 en que R_1 no es un $-C(O)-$, sino que se define como COR_8 y se escoge entre alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo y arilalquilo. También se refieren a los valores de EC_{50} e indican que son bajos frente a la unión al receptor EDG, por lo que consideran que los compuestos reclamados presentan propiedades superiores comparadas con las de los compuestos del documento D1 (y D2), de acuerdo con los ensayos biológicos comparativos.

Las recurrentes también manifiestan que los compuestos de D1 son: a) derivados monosustituidos de carboxilato: la piperidina es monosustituida por un único grupo de ácido carboxílico; o b) carboxilato disustituido: la piperidina es disustituida por dos grupos de ácido carboxílico. Y agregan que para el caso a) se presentan resultados comparativos en la página 162 de la descripción, mientras que para el caso b) se presentan resultados comparativos en las páginas 163 y 164 de la solicitud. Adicionalmente, las recurrentes señalan que, en comparación con los compuestos del estado de la técnica, los compuestos de la invención son disustituidos, pero no con dos grupos de ácido carboxílico sino con un único grupo de ácido carboxílico y con otro sustituyente ubicado en el mismo átomo de carbono de la piperidina.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:90498

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-265458

Por otra parte, las recurrentes manifiestan que hubo un error en el análisis de nivel inventivo porque se indicó ausencia de efecto técnico cuando en realidad los compuestos de la invención presentan superioridad frente a los compuestos divulgados en el documento D1, con lo cual se introduce un vicio al análisis problema-solución, al punto que conduce a determinar un problema técnico equivocado y, por lo tanto, una conclusión equivocada, en cuanto a que la solicitud era obvia en vista del arte previo citado. Y resaltan que en ninguno de los documentos D2 o D3 se divulga el efecto técnico asociado a los compuestos de la invención.

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

Respecto del informe de búsqueda internacional y la opinión escrita, es del caso señalar que en materia de patentes el sistema adoptado por la Comunidad Andina se encuentra soportado en la actividad autónoma e independiente de las Oficinas de cada País Miembro. Dicha actividad se encuentra regulada por la normativa comunitaria en la que se contempla la independencia de las Oficinas nacionales competentes para realizar el respectivo examen de patentabilidad, razón por la cual el argumento que plantea la recurrente frente a los resultados de la búsqueda y la opinión escrita en la fase internacional de la solicitud PCT/EP2012/056470, no determinan el resultado del examen de patentabilidad. Al respecto, es pertinente señalar que los documentos citados en el informe de búsqueda realizado por este Despacho son WO2008152149 (D1), WO2003105771 (D2) y Yan, L. *et. al.* (2006) (D3) que en efecto coinciden con los dos documentos citados en el informe de búsqueda internacional y que fueron analizados en la opinión escrita, de lo anterior se colige que el tercer documento reportado en el informe de búsqueda de la fase nacional y en la Resolución que decidió sobre la patentabilidad de la invención en Colombia, es producto de la búsqueda realizada por el Despacho. Asimismo, es del caso poner de presente que el análisis de nivel inventivo realizado por este Despacho se presenta por referencia a las parejas documentales D1 y D3, considerando que el documento D1 es el más cercano a la materia reivindicada y que el documento D3 subsana las diferencias encontradas frente al documento más cercano y motiva a la persona versada en la materia a diseñar derivados de [1,2,4]-oxadiazol con el mismo patrón de sustitución que presentan los compuestos reivindicados, es decir, con sustituciones en la posición 5 por ácido 1-aril/heteroaril-4-il-carboxílico y en la posición 3 por bencilo.

En la Resolución impugnada se presentaron compuestos específicos, divulgados en el documento D3 (Pág. 3681, Tabla 2) y en el documento D1 (Pág. 55, línea 10), con los cuales se logró demostrar de forma concreta las similitudes estructurales entre los derivados de [1,2,4]-oxadiazol reivindicados y los que se encuentran divulgados en el estado de la técnica. Específicamente, frente a las características del radical R¹ (de acuerdo con el pliego reivindicatorio frente al cual se decidió sobre la patentabilidad de la invención Rad. No. 13-265458-00003-0000), es del caso señalar que se define en los términos del grupo -X-(Y)_n, donde -X es alquilo C₁₋₆, alquenilo C₁₋₆, arilo C₁₂₋₁₅,

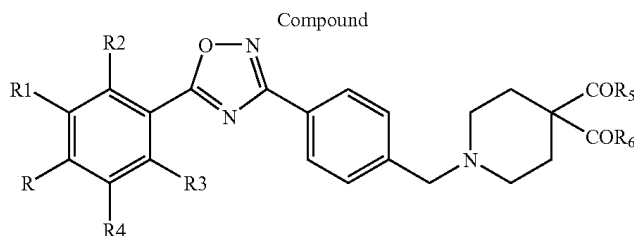
REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:90498

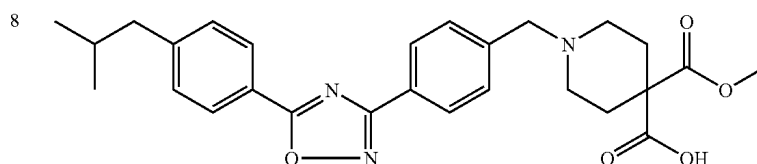
Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-265458

aril C₆₋₁₄, alquil C₁₋₆-fenilo, donde -Y es-H, -OH, Halo, O-alquilo C₁₋₆, -O-alquil C₁₋₆-fenilo, heteroarilo 5 a 14 miembros, y donde n es 1 a 3, por su parte, en el documento D1 se divulgan radicales tipo: COR₆, donde R₆ muta para obtener grupos carboxílicos y ésteres de ácido carboxílico de estructuras: -C(O)OH, -C(O)O-R (Compuesto 8, Tabla 2, Pág. 70, compuestos 38, 39 y 40 Párr. [0395] en Pág. 30 del documento D1), frente a los cuales se reportan valores de dosis efectiva media ED₅₀ menores de 10mg/kg y signo clínico de linfopenia hasta del 86% (en un modelo de ratones, Párr. [0624], Pág. 69, Tabla 2 Pág. 70), dada su actividad como inmunosupresores. También es importante señalar que las recurrentes fallan al indicar que corresponde al radical R₈, por cuanto la serie de compuestos más cercana a la invención que fue divulgada en el documento D1 corresponde a la que a continuación se presenta, en la que el radical es R₆.



Ex.	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
38	Ph	F	H	H	H	OH	
39	Ph	F	H	H	H	OH	
40	Ph	F	H	H	H	OH	



En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, reconocería sin dificultad la intercambiabilidad de los grupos -COOH, COOR, -C-O-R, teniendo en cuenta las bases de la farmacia química¹ en cuanto al reemplazo entre

¹ Moreira Lima L. *et al.* "Bioisosterism: a useful strategy for molecular modification and drug design". Curr. Med. Chem. 2005; 12(1):23-49.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:90498

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-265458

bioisósteros de tipo no clásico que se presenta entre el grupo: carboxilo, amida o éster y el grupo éter, como el que ocurre en el caso bajo estudio y frente al cual el documento D1 es claro al anticiparlo. Así, en el caso [1,2,4]-oxadiazoles como los reivindicados, el versado en la materia concluiría sin dificultad que los reemplazos no inciden negativamente en la actividad reportada y, por el contrario, los compuestos se enlazan con la misma configuración electrónica sobre el receptor de interés, en este caso, esfingosina-1-fosfato (S1P1/Edgf1), por lo que este Despacho no reconoce el nivel inventivo de los compuestos reivindicados dada la cercanía estructural y la ausencia de efecto técnico inesperado.

En cuanto a los ejemplos comparativos que presentan las recurrentes en la página 162 de la memoria descriptiva, es del caso señalar que para el ejemplo XXIII del documento D1 se reporta un EC_{50} de 11,7nM, para el ejemplo XXXI del documento D1 se reporta un EC_{50} de 57,2nM, para el ejemplo XIL del documento D1 se reporta un EC_{50} de 56,6nM y para el ejemplo XXXVI del documento D1 se reporta un EC_{50} de 13,9nM (todos ejemplos de compuestos monocarboxílico sobre el anillo de piperidina). Sin embargo, las recurrentes omiten considerar los datos reportados para compuestos dicarboxílicos sobre el anillo de piperidina, los cuales, dada la equivalencia isóstera en los grupos que sustituyen la posición 4 del anillo de piperidina, son los más cercanos a la serie de [1,2,4]-oxadiazoles, como se indicó antes.

La Tabla 1 reportada en el documento D1 presenta los datos de EC_{50} para compuestos dicarboxílicos, específicamente para los ejemplos 15, 22, 25 y 62 evaluados en un modelo de células CHOK1 que expresan los receptores S1P1-5 (Ensayo biológico, Párr. [0619 a 0623], Págs. 68 y 69). De acuerdo con los hallazgos de Capet M. *et. al.* (Sept. 2010) divulgados en el documento D1, todos los compuestos presentan valores menores a 10nM frente a Edg1, con lo cual claramente se evidencia la mayor potencia farmacológica de los compuestos del antecedente cuando se incluye un segundo grupo como sustituyente del anillo de piperidina en la posición 4. Estos resultados le muestran el camino a la persona versada en la materia para incluir un segundo grupo dentro del anillo con la expectativa razonable de conseguir resultados alentadores en cuanto a la actividad se refiere.

En cuanto al análisis del efecto, es claro que los compuestos reclamados presentan evidencia de actividad inmunosupresora, dados los resultados en cuanto a la valoración de los parámetros farmacocinéticos que se reportan en la memoria descriptiva (Páginas 163 en adelante). Sin embargo, dicho efecto no resulta inesperado considerando los resultados que se reportan en los documentos del estado de la técnica: en conjunto D1 y D3, o bien D1 o D2.

doi: 10.2174/0929867053363540

Disponibile en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15638729>

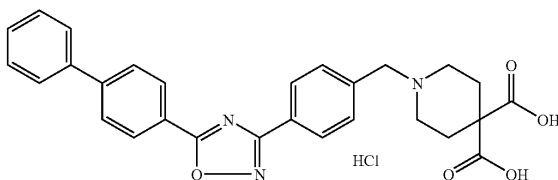
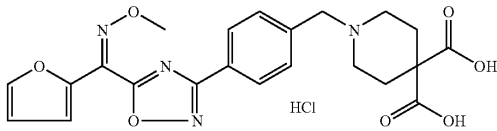
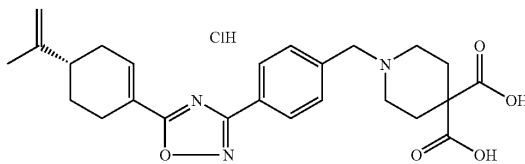
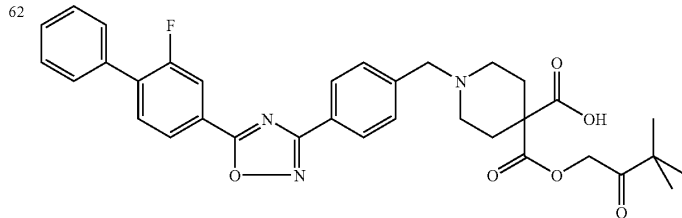
REPÚBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:90498

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-265458

TABLE 1				
Agonist activity of selected compounds				
Ex	Nº Compound	In-Vitro potency EC50 (nM)		
		Edg1	Edg3	Edg5
	15	0.7	>1000	>1000
				
	22	2.2	>1000	>1000
				
	25	1.7		
				
	62	6.3		
				

En cuanto a los vicios en la aplicación del método para la valoración del nivel inventivo, es del caso señalar que se agotaron cada una las etapas del método problema – solución y se encontró que no hay diferencias significativas en términos de actividad farmacológica entre las estructuras químicas reivindicadas y las anticipaciones divulgadas por el estado de la técnica, razón por la cual este Despacho considera que las recurrentes fallan al demostrar los posibles errores en los que se incurrió al examinar el nivel inventivo de la solicitud. Por el contrario, se considera que el problema técnico se debe plantear en los términos de obtener compuestos alternativos como moduladores de los receptores de esfingosina S1P, tal y como se presentó en la Resolución impugnada, dado que no se propone un salto cualitativo en la regla técnica al introducir grupos éter sobre los anillos de piperidina de los compuestos reivindicados como lo demostró este Despacho.

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.

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

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:90498

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-265458

Comercio,

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Confirmar la decisión contenida en la Resolución No. 28746 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 sociedades BIOPROJET y SUN PHARMA ADVANCED RESEARCH COMPANY LTD., advirtiéndole(s) que contra ella no procede recurso alguno, por encontrarse agotada la vía gubernativa.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 23 Nov 2015

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor(a)

LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ, cavelier@cavelier.com

Elaboró: Consuelo Leguizamon Leguizamon

Revisó: Jeny Paola Villate Becerra

Revisó: Carlos Alberto Ortiz Lopez

Revisó: Jose Luis Salazar Lopez

Aprobó: JosÉ Luis Londoño FernÁndez