

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 14769 de 25 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2019/0015086

Señor(a)
TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

TÍTULO DE LA SOLICITUD: **“MODULADORES DE TETRAHIDROPIRIDOPIRAZINA DE GPR6”**

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2018/037687

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 15 de junio de 2018.

PRIORIDADES: US 62/520,430 15 de junio de 2017.

US 62/591,247 28 de noviembre de 2017.

US 62/649,856 29 de marzo de 2018.

US 62/672,261 16 de mayo de 2018.

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Modificaciones presentadas (Art. 34 Decisión 486)

Se aceptan las modificaciones radicadas el 13 de octubre de 2020, bajo el número NC2020/0012682, por ajustarse a los requisitos legales.

1. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada al momento de realizar el examen de patentabilidad consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 18 del radicado N° NC2020/0015086 del 13 de octubre de 2020.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar moduladores del receptor 6 acoplado a la proteína G (GPR6) para el manejo de trastornos neurológicos, tales como la enfermedad de Parkinson.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona el compuesto (R)-1- (2-(4-(2,4-difluorofenoxi) piperidin-1-il)-3-((tetrahydrofuran-3-il) amino)-7,8-dihidropirido [3,4-*b*] pirazin-6(5*H*)-il) etan-1-ona para el manejo de trastornos neurológicos, como la enfermedad de Parkinson.

2. Excepción de Patentabilidad (Art. 20 Decisión 486 literal (d))

El objeto de las reivindicaciones 16 a 18 no es patentable de acuerdo con el artículo 20 de la Decisión 486, toda vez que estas reivindicaciones, si bien se encabezan como “una forma de dosificación”, las características técnicas esenciales refieren dosis expresadas en mg/kg, lo cual corresponde a regímenes de dosificación, que corresponden a un método de tratamiento terapéutico.



Oficio N° 14769 de 25 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2019/0015086

3. De la solicitud de patente

3.1. Título

El nombre de la invención de que se trata en el artículo 27 literal d) de la Decisión 486 deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

El solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2019/0015086 el 30 de diciembre de 2019, tituló la invención como: “MODULADORES DE TETRAHIDROPIRIDOPIRAZINA DE GPR6”. Este título no se relaciona con el objeto de la solicitud contenido en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el título siguiente: “COMPUESTO (R)-1- (2-(4-(2,4-DIFLUOROFENOXI) PIPERIDIN-1-IL)-3-((TETRAHIDROFURAN-3-IL) AMINO)-7,8-DIHIDROPIRIDO [3,4-B] PIRAZIN-6(5H)-IL) ETAN-1-ONA Y COMPOSICIONES QUE LO CONTIENEN”.

4. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- Las reivindicaciones 1 a 7 no son claras porque mencionan los términos “igual o mayor al” e “igual al”, los cuales no son limitativos porque no limitan el alcance de la reivindicación. Se sugiere reemplazar por un término preciso o un rango concreto.
- La reivindicación 2 no es clara porque reivindica los porcentajes de exceso enantiomérico, pero no menciona cual es enantiómero que va en exceso. Se sugiere especificar el enantiómero que va en exceso.
- La reivindicación 5 no es clara porque menciona la frase: “en donde dicha composición farmacéutica está combinada con al menos un agente farmacológicamente activo adicional que se selecciona del grupo que consiste en: levodopa, un inhibidor de DOPA descarboxilasa, un agonista de dopamina, un anticolinérgico, un inhibidor de monoamina oxidasa B-selectiva, y un inhibidor de catecol O-metiltransferasa”, ya que el término “al menos” no es limitativo del alcance de la reivindicación, igualmente, menciona una serie de categorías farmacológicas sin especificar el compuesto activo adicional que se encuentra en la composición. Se sugiere reemplazar el término “al menos” por uno preciso, especificar el principio activo que puede estar en la composición del compuesto de Fórmula 1 y eliminar el término “combinada”.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 15 de junio de 2017 que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

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

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2015095728	“Tetrahydropyridopyrazines modulators of GPR6”	25 de junio de 2015
D2	WO2014028479	“Quinoxaline derivatives as GPR6 modulators”	20 de febrero de 2014

Oficio N° 14769 de 25 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2019/0015086

El documento D1¹ divulga compuestos tetrahidropiridopirazinas que son útiles como moduladores de GPR6, composiciones farmacéuticas del mismo, métodos para el tratamiento de afecciones asociadas con GPR6 incluida el Parkinson, procesos para preparar los compuestos e intermedios del mismo. También se proporcionan composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos y procesos para preparar tales compuestos; entre los compuestos específicos se encuentran los enantiómeros R y S del compuesto 1- (2-(4-(2,4-difluorofenoxi) piperidin-1-il)-3-((tetrahidrofuran-3-il) amino)-7,8-dihidropirido [3,4-*b*] pirazin-6(5*H*)-il) etan-1-ona (Resumen; pág. 3, Párr. [0005]; pág. 142, Párr. [00653], Ej. 149; pág. 148, Párr. [00673]; pág. 147, Párr. [00669]; pág. 150, Párr. [00684]).

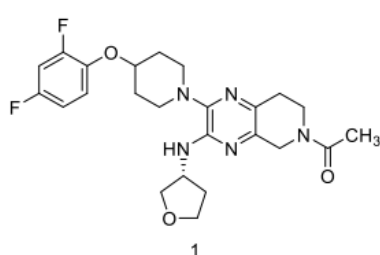
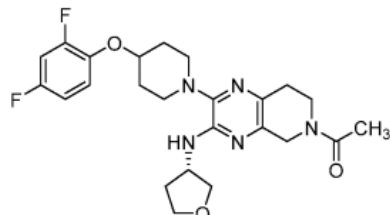
El documento D2² divulga compuestos de quinoxalina que son moduladores del receptor 6 acoplado a proteína G (GPR6) útiles para el tratamiento de enfermedades tratables mediante modulación de GPR6, en particular para tratar la enfermedad de Parkinson, discinesias inducidas por levodopa, enfermedad de Huntington otras discinesias, acinesias y trastornos motores que implican disfunción del cuerpo estriado, esquizofrenia y drogadicción. También se proporcionan composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos y procesos para preparar tales compuestos (Resumen, Pág. 107, Párr. [0369]; Pág. 138, Párr. [0486]; Ej. 26, pág. 145; Pág. 164, Párr. [0645]; Reivindicaciones 1, 14).

6. Examen de Patentabilidad (Art. 14 Decisión 486)

6.1. Novedad (Art 16 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “*Un compuesto de fórmula 1 (...)*” (Radicado N° NC2019/0015086 del 13 de octubre de 2020).

Tabla 1. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1
Un compuesto de fórmula (1)	Un compuesto de fórmula: (pág. 142, Párr. [00653], Ej. 149; pág. 147, Párr. [00669]).
	 (pág. 142, Párr. [00653], Ej. 149)

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales del compuesto de la reivindicación 1 no es nuevo porque sus características estructurales habían sido divulgadas previamente en el documento D1 que menciona compuestos tetrahidropiridopirazinas, específicamente, se encuentran los enantiómeros R y S del compuesto 1- (2-(4-(2,4-difluorofenoxi) piperidin-1-il)-3-((tetrahidrofuran-3-il) amino)-7,8-dihidropirido [3,4-*b*] pirazin-6(5*H*)-il) etan-1-ona (Resumen; pág. 3, Párr. [0005]; pág. 142, Párr. [00653], Ej. 149; pág. 147, Párr. [00669]; pág. 148, Párr. [00673]; pág. 150, Párr. [00684]).

¹<http://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/052440811/publication/WO2015095728A1?q=WO2015095728>

²<http://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/048998764/publication/WO2014028479A1?q=wo2014028479>

Oficio N° 14769 de 25 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2019/0015086

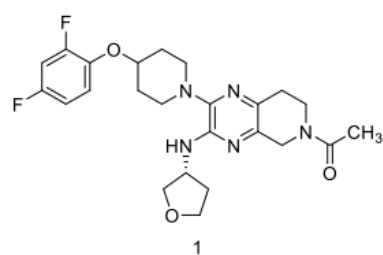
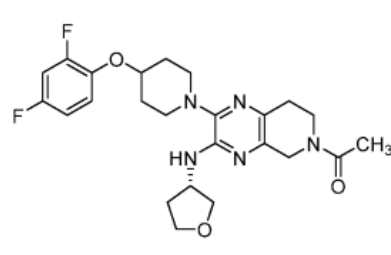
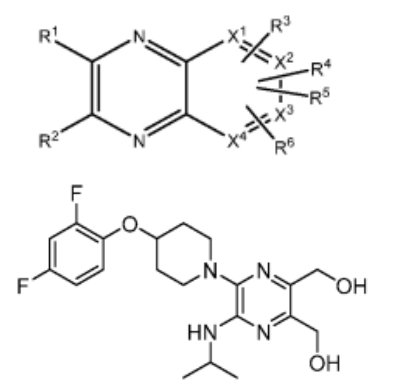
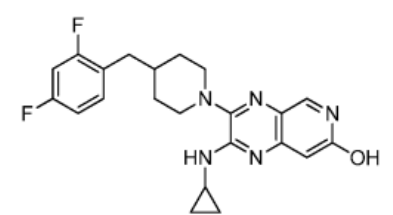
Adicionalmente, el documento D1 menciona composiciones que comprenden el compuesto en mención (pág. 147, Párr. [00669]). Asimismo, el documento D1 enseña composiciones que comprenden el compuesto en mención con levadopa (pág. 150, Párr. [00684]).

La reivindicación dependiente 3 así como las reivindicaciones 4 y 5 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

6.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 2 consiste en: “El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene una pureza enantiométrica igual o mayor al 20% de exceso enantiomérico (ee)” (Radicado N° NC2019/0015086 del 13 de octubre de 2020).

Tabla 2. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Un compuesto de fórmula (1)	Un compuesto de fórmula: (Resumen, Ej.: 5, 129, 130, reivindicaciones 1, 3, 5, 16-23; tabla 15).	Un compuesto de fórmula: (Resumen, Pág. 107, Párr. [0369]; Pág. 138, Párr. [0486]; Ej. 26, pág. 145; Pág. 164, Párr. [0645]; Reivindicaciones 1, 14).
		 (Pág. 107, Párr. [0369])  (Pág. 138, Párr. [0486])

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga compuestos tetrahidropiridopirazinas que son útiles como moduladores de GPR6, composiciones farmacéuticas del mismo, métodos para el tratamiento de afecciones asociadas con GPR6 incluida el Parkinson, procesos para preparar los compuestos e intermedios del mismo. También se proporcionan composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos y procesos para preparar tales compuestos; entre los compuestos específicos se encuentran los enantiómeros R y S del compuesto 1- (2-(4-(2,4-difluorofenoxy) piperidin-1-il)-3-((tetrahidrofuran-3-il) amino)-7,8-dihidropirido [3,4-b] pirazin-6(5H)-il) etan-1-ona

Oficio N° 14769 de 25 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2019/0015086

(Resumen; pág. 3, Párr. [0005]; pág. 142, Párr. [00653], Ej. 149; pág. 147, Párr. [00669]; pág. 148, Párr. [00673]; pág. 150, Párr. [00684]).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el compuesto divulgado de D1 consiste en el porcentaje de exceso enantiométrico (ee).

No se evidencia un efecto asociado al incluir el porcentaje de exceso enantiométrico (ee), puesto que los resultados de IC₅₀ mostrados en la solicitud (Tabla 2, pág. 36) y los de inhibición in vitro de actividad de cAMP constitutiva del receptor GPR6 (Tabla 1, pág. 35) no muestran diferencias significativas frente a los revelados en el documento D1 (Tabla 1, pág. 152-154) como moduladores de GPR6; de hecho, en la comparación que está en las tablas 1 y 2 de la descripción de la presente solicitud no se evidencia un efecto distinto al ya conocido. De otro lado, se reitera que no refieren de manera explícita cual es el enantiómero que van en exceso o en prevalencia.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el compuesto conocido en D1 con el fin de obtener un compuesto alternativo, como moduladores de GPR6?

Sin embargo, el obtener compuestos moduladores de GPR6 con porcentajes definidos de exceso de uno de los enantiómeros, ya está divulgado en el documento D2 que se refiere a compuestos de quinoxalina que son moduladores del receptor 6 acoplado a proteína G (GPR6) y revela en las síntesis de varios de los compuestos la obtención de enantiómeros de los mismos (Ejemplo: 21, pág. 138; Ej. 26, pág. 145).

De otro lado, el documento D1 también menciona que los compuestos pueden encontrarse en su forma enantiomérica (pág. 142, Párr. [00653], Ej. 149); igualmente, tanto el documento D1 como el documento D2 mencionan que los compuestos pueden estar en composiciones farmacéuticas (D1= pág. 146, Párr. [00668], pág. 147, Párr. [00669]; D2= Pág. 164, Párr. [0645]; Reivindicación 14).

Adicionalmente, el documento D2 divulga que los compuestos moduladores de GPR6 pueden estar en combinación con otros principios activos adicionales para el manejo de trastornos neurológicos (pág. 85, Párr. [0125]-[0127], pág. 86, Párr. [0128]-[0129], pág. 87 y 88, Párr. [0130]-[0131]).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a obtener compuestos moduladores de GPR6 con porcentajes definidos de exceso de uno de los enantiómeros del documento D2 en el compuesto de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 2. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones 5 a 15 tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo.

Las reivindicaciones 5 a 15 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al compuesto de la reivindicación 2, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

7. Conclusión con respecto a novedad y/o nivel inventivo

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:



Oficio N° 14769 de 25 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2019/0015086

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2015095728	1, 3 y 4	Novedad
		2, 5 a 15	Nivel Inventivo
D2	WO2014028479	2, 5 a 15	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica el capítulo reivindicatorio, deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. De la norma ibídem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 14769 de 25 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2019/0015086

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2019/0015086		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2018/037687		15 de junio de 2018							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación		
15/06/2017				X					
Solicitante									
TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	16-18	Art. 25 (Falta de unidad de invención)			-

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1-15
Palabras clave utilizadas	TETRAHYDROPYRIDOPYRAZINE, GPR6, PYRAZINE, PARKINSON
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07D 471/04, A61K 31/445, A61K 31/4985, C07D 211/46
	CPC:

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)					
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado(?)
ISA/Patbase/STN	WO2015095728	25/06/2015	1, 3, 4	Resumen; pág. 3, Párr. [0005]; pág. 142, Párr. [00653], Ej. 149; pág. 147, Párr. [00669]; pág. 148, Párr. [00673]; pág. 150, Párr. [00684]	X
			2, 5 a 15		Y
ISA	US7229557	12/06/2007	-	-	A
	WO2015123505	20/08/2015	-	-	A
	US20120101106	26/04/2012	-	-	A
Patbase	ES2333399	22/02/2010	-	-	A
	EP2817312	17/02/2016	-	-	A
	WO2008021394	21/02/2008	-	-	A
STN	WO2014028479	20/02/2014	2, 5 a 15	Resumen, Pág. 107, Párr. [0369]; Pág. 138, Párr. [0486]; Ej. 26, pág. 145; Pág. 164, Párr. [0645]; Reivindicaciones 1, 14	Y
	WO2015123533	20/08/2015	-	-	A
(1) Cita completa literatura no patente (LNP)					
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.					
O					
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.					

Oficio N° 14769 de 25 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2019/0015086

(2) Categorías de documentos citados	
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	“T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
Fecha del reporte de búsqueda: (13/11/2020)	
Examinador: LINA PATRICIA FORERO TOBARIA	