

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 78522

Ref. Expediente N° NC2018/0005854

Por la cual se deniega una Patente de Invención

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 6 de junio de 2018, con el N° NC2018/0005854, por GAN&LEE PHARMACEUTICALS, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “INHIBIDORES DE LA PROTEÍNA QUINASA, MÉTODO DE PREPARACIÓN Y USO MÉDICO DE LOS MISMOS”, que corresponde a la solicitud internacional que corresponde a la solicitud internacional PCT/CN2016/107455 del 28 de noviembre de 2016.

SEGUNDO: Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 830 el 20 de junio de 2018 habiéndose presentado oposición por parte de LABORATORIOS LEGRAND S.A.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 6305, notificado el 01 de junio de 2020, se requirió al 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, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

CUARTO: Que el solicitante mediante escrito radicado bajo el N° NC2018/0005854 el 14 de octubre de 2020, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó las reivindicaciones 1 a 15 que reemplazan las originalmente presentadas, atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo. Se acepta este último 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 en el presente caso las reivindicaciones 1 a 15 incluidas en el radicado bajo el N° NC2018/0005854 el 14 de octubre de 2020, no cumplen el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

6.1 Objeto de la invención

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de desarrollar inhibidores de CDK4 / 6 con mayor actividad, selectividad y biodisponibilidad a fin de proporcionar más opciones clínicas para el tratamiento de enfermedades asociadas con la proliferación celular anormal, como el cáncer (Pág. 4, segundo párrafo).

Resolución N° 78522

Ref. Expediente N° NC2018/0005854

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un compuesto de fórmula estructural I, método de su preparación, kits y composiciones farmacéuticas que las comprenden (pág. 4, “resumen de la invención”).

6.2 Análisis de la Oposición

Argumentaciones de Laboratorios LEGRAND S.A.

El Opositor menciona en su escrito, que la presente solicitud no cumple los requisitos de claridad y concisión, por la manera en que está reclamada la materia de la presente solicitud, que la presente solicitud además hace referencia a usos y métodos de tratamiento y que además existen dos documentos que afectarían los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud, a saber:

- WO 2010/075074, publicado el 01 de julio de 2010: Señala el Opositor que dicho documento se refiere a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que es útil en el tratamiento de enfermedades proliferativas celulares y que la única diferencia entre los compuestos revelados en este documento, frente a la presente solicitud consiste en el nitrógeno que hace parte del anillo benzimidazol en lugar de un anillo de indol. Señala que la diana farmacológica es prácticamente la misma y por tanto dicho documento le restaría nivel inventivo a la presente solicitud.
- WO 2013/173506, publicada el 21 de noviembre de 2013: Frente a dicho documento, también menciona el Opositor que afectaría como mínimo el nivel inventivo ya que revela compuestos estructuralmente muy cercanos a los reclamados en la presente solicitud, con la única diferencia de un carbonilo en el anillo biciclo fusionado que puede ser un indol. Por lo tanto considera que dicho documento también afecta los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud y solicita que se deniegue la patente de invención.

Respuesta del solicitante a argumentos de Laboratorios LEGRAND S.A.

El solicitante no dio respuesta a los argumentos señalados en la oposición presentada por Laboratorios LEGRAND S.A.

Respuesta de la Oficina

Vistos los argumentos del Opositor, esta Oficina se permite señalar lo siguiente:

- Frente al documento WO2010/075074 (01 de julio de 2010): Le asiste la razón al Opositor, en cuanto a que dicho documento es relevante para el estudio de patentabilidad, ya que este enseña compuestos derivados de benzimidazol piridin/pirimidin aminas que presentan actividad sobre proteínas quinasas del tipo CDK y por tanto adecuados contra patologías proliferativas. Dicho documento revela compuestos que actúan por vía de inhibición de proteínas quinasas tipo CDK (incluyendo CDK4/6) (pág. 47 y 48), y en donde presentan un anillo central de benzimidazol.
- Frente al documento WO2013/173506 (21 de noviembre de 2013): Si bien este documento es relevante por ser del mismo campo técnico y enseñar de manera general algunas características técnicas reclamadas en la presente solicitud, no se considerará en el examen de patentabilidad, por considerar que existe otro más cercano. Es decir que, dicho documento no será tenido en cuenta en el examen de patentabilidad.

Ref. Expediente N° NC2018/0005854

6.3 Determinación del estado de la técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 30 de noviembre de 2015, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró el siguiente documento que anticipa el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2010075074	“PROTEIN KINASE INHIBITORS”	01/Julio/2010

El documento D1¹ enseña compuestos derivados de benzimidazol piridin/pirimidin aminas que presentan actividad sobre proteínas quinasas del tipo CDK y por tanto adecuados contra patologías proliferativas (resumen).

6.4 Examen de Patentabilidad (Art. 14 D486)

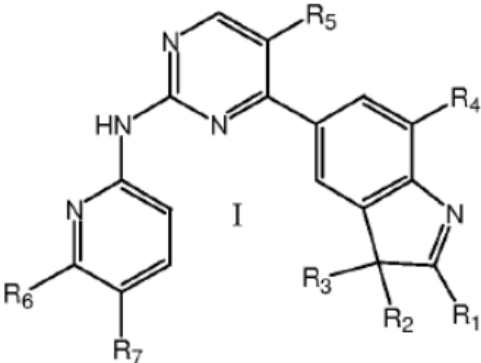
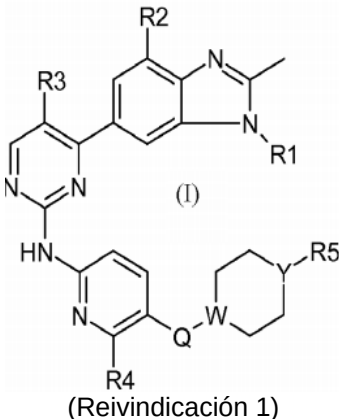
Nivel inventivo (Art18 D486)

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”.

En el presente caso, los compuestos reclamados en la solicitud no tienen nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 está referida a: “*Un compuesto de fórmula estructural I...*” Ver definiciones en el capítulo reivindicatorio (Radicado No. NC2018/0005854 del 14 de octubre de 2020)

La siguiente tabla 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:

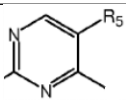
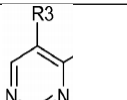
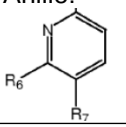
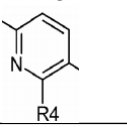
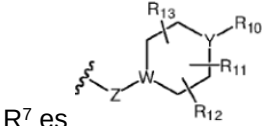
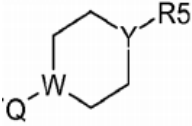
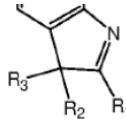
Tabla 1. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1
 I	 (I) (Reivindicación 1)
Anillo:	Anillo:

¹URL: https://lp.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=es_LP&FT=D&date=20100701&CC=WO&NR=2010075074A1&KC=A1

Resolución N° 78522

Ref. Expediente N° NC2018/0005854

	
R ⁵ es H o halógeno	R ³ es H o F
Anillo: 	Anillo: 
R ⁶ es H o alquilo C ₁₋₆	R ⁴ es H o CH ₃
 R ⁷ es	
Z es CH ₂ , O, S	Q es CH ₂ , O, S
Y y W son independientemente C, N, S, O,	Y y W son C y N
R ¹⁰ a R ¹³ son H y R ¹⁰ es H o alquilo C ₁₋₁₀	R ⁵ es alquilo C ₁₋₁₀
R ⁴ es H	R ² es H
Fracción del anillo: 	---

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, porque divulga compuestos derivados de benzimidazol piridin/pirimidin aminas que presentan actividad sobre proteínas quinasas del tipo CDK y por tanto adecuados contra patologías proliferativas (resumen).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y lo revelado en el documento D1, consiste en el anillo de nitrógeno que hace parte del anillo benzimidazol en lugar de un anillo de indol.

No obstante, dicha diferencia no concede un efecto técnico a la presente invención, porque a partir de la información del capítulo descriptivo no es posible determinarlo. En este punto vale la pena señalar, que no se puede establecer una ventaja técnica relacionada con la actividad anticancerígena de los compuestos de la presente invención, sobre los del documento D1, que también presentan actividad sobre proteínas quinasas del tipo CDK y que mostraron una disminución en el tamaño tumoral al administrar los compuestos de D1 (tabla 7).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo modificar los compuestos revelados en el documento D1, para proveer compuestos inhibidores de la proteína quinasa, alternativos a los conocidos en el estado del arte?

Sin embargo, el documento D1 ya realizaba sugerencias para llegar a la presente invención. En el documento D1 se enseñan compuestos estructuralmente muy cercanos a los de la presente invención, que también actúan por vía de inhibición de proteínas quinasas tipo CDK (incluyendo CDK4/6) (D1:pág. 47 y 48), y en donde la única diferencia la constituye un átomo de carbono en vez de uno de nitrógeno en el anillo de indol. En este punto vale la pena anotar, que dichas modificaciones en los anillos conocidos, son variaciones de rutina para cualquier persona medianamente versada en la materia, quien reconoce las variaciones relacionadas con isómeros clásicos y los bioisómeros, en donde una fracción –N– de un anillo se puede reemplazar por un –C–,

Resolución N° 78522

Ref. Expediente N° NC2018/0005854

como es el caso del indol por el benzimidazol, y como se puede comprobar en la bibliografía básica ².

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia con sus conocimientos en química orgánica, habría podido variar un heteroátomo del anillo principal de los compuestos anticancerígenos del documento D1, para llegar de manera alternativa al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Dado que las reivindicaciones 2 a 15 no contemplan características que hagan inventiva la invención, se considera que tampoco cumplen el requisito de nivel inventivo.

El solicitante manifiesta en el radicado No. NC2018/0005854 del 14 de octubre de 2020, que la presente solicitud sí cumple el requisito de nivel inventivo y presenta los siguientes argumentos a favor de la misma:

1) En primer lugar, el solicitante manifiesta que la estructura central del compuesto de formula I de la reivindicación 1 es un grupo indol de 3 hidrógenos (3H) y no un grupo convencional o un anillo de indol. Señala el solicitante que el grupo indol 3H tiene una baja estabilidad y es fácil de reorganizar debido a que su anillo de cinco átomos no tiene aromaticidad y el grupo indol 3H no es un grupo químico usado comúnmente en el área farmacéutica y que dichos compuestos de la solicitud tendrían un efecto técnico mejorado con respecto a los compuestos divulgados en D1. El solicitante afirma que, teniendo en cuenta que D1 no menciona o sugiere que el benzimidazol pueda ser reemplazado por otros grupos, particularmente por un grupo indol 3H, no podría esperarse que el compuesto obtenido después de reemplazar el grupo benzimidazol fuera aún activo sobre CDK4/6.

2) Señala el solicitante, que: *“en la tabla 4 de la presente solicitud se muestra que los compuestos 12 y 17 tiene un efecto inhibitor sobre CDK4/CiclinaE1 más efectivo con respecto al compuesto LY2835219 (Cuanto menor sea el valor del IC50, mejor será el efecto); y a su vez, los compuestos mencionados anteriormente muestran una mejor selectividad para CDK1/CDK6 que LY2835219. (Cuanto mayor sea el valor del IC50, mejor será el efecto)”*. El solicitante manifiesta, que los compuestos 12 y 17 de la presente solicitud presentan una actividad más efectiva que el compuesto de referencia del documento D1 (LY2835219), por lo tanto, la solicitante considera que los compuestos listados en la presente invención son mejores que LY2835219 tanto en pruebas a nivel molecular como a nivel celular.

Frente a tales argumentos, esta Superintendencia se permite aclarar, respectivamente, lo siguiente:

1) En primer lugar es necesario precisar, que esta Oficina reconoció previamente en sus dos exámenes de fondo, la diferencia que resalta el solicitante. Se señaló que la diferencia radicaba en el anillo de nitrógeno que hace parte del anillo benzimidazol en lugar de un anillo de indol. Lo anterior es importante, porque el solicitante basa su análisis en el hecho de que se reclaman compuestos con un grupo indol de 3 hidrógenos (3H) y no un grupo convencional, pero como se vio anteriormente, dicha diferencia no evidenció un efecto técnico superior o sorprendente frente a los compuestos estructuralmente similares del documento D1. Recordemos que dichas modificaciones en los anillos conocidos, son variaciones de rutina para cualquier persona

² Silverman, R. B., et al. (2004). “The organic Chemistry of Drugs Design and Drug Action”. *Elsevier. Northwestern University. Second Edition, Evanston, Illinois*. pág. 29, tabla 2.2.



Resolución N° 78522

Ref. Expediente N° NC2018/0005854

medianamente versada en la materia, quien reconoce las variaciones relacionadas con isósteros clásicos y los bioisósteros, en donde una fracción –N– de un anillo se puede reemplazar por un –C–, como es el caso del indol por el benzimidazol, y como se puede comprobar en la bibliografía básica³. Así las cosas, lo que se pretendía era establecer si la diferencia en el anillo de indol le otorgaba una ventaja técnica a los compuestos de la presente solicitud, pero como se analizará a continuación, no se evidencia el nivel inventivo.

2) Frente al argumento del solicitante, según el cual los compuestos 12 y 17 de la presente solicitud presentan una actividad más efectiva que el compuesto de referencia del documento D1 (LY2835219), esta Oficina se permite reiterar también lo mencionado en el segundo examen de patentabilidad, en cuanto a la selectividad con la que se pretende mostrar el efecto técnico, ya que no se puede señalar que en general los compuestos de la presente solicitud tengan superioridad demostrada sobre los compuestos del documento D1, pues cuando se realizó la revisión de los ensayos, y específicamente nos referimos a los resultados de las tablas 1 a 4 del capítulo descriptivo, el compuesto de referencia de D1 (LY2835219) en varios resultados mostró superioridad en los valores de IC₅₀ (nM), frente a los compuestos de la presente solicitud, por lo que el análisis del solicitante fue selectivo para algunos ensayos en donde puede que sí se demuestre una superioridad sobre una diana específica (como por ejemplo MDB-MA-231, de la tabla 5), frente a los ejemplos 12 y 17 de la presente solicitud, pero contrario sensu en la tabla 4 (ensayo sobre CDK) el compuesto de referencia del documento D1 mostró unos mejores resultados que los mismos 12 y 17 de la presente solicitud. Por lo anterior, se puede afirmar que: 1) Puede que algunos de los ejemplos específicos de la presente solicitud tengan un efecto técnico superior frente al compuesto de referencia del documento D1, pero no para cualquier diana farmacológica sino para las específicas mostradas en las tablas 5 en adelante, resultados que como se demostró anteriormente son controversiales, si se observan los resultados obtenidos en las comparaciones de las tablas 1 a 4 de la descripción; 2) como en la reivindicación 1 se está pretendiendo proteger múltiples compuestos de manera general, no puede atribuirse un nivel inventivo a todos ellos (ni generalizar), ya que las comparaciones realizadas demostraron lo contrario frente al compuesto de referencia del documento D1, en algunas ocasiones y solo en algunos ensayos podría sustentarse un nivel inventivo de una molécula frente a otra (pero no para la generalidad de la reivindicación 1). Por lo tanto, los compuestos de la presente invención no demostraron un efecto técnico superior o sorprendente, frente a los compuestos del estado del arte y por ello no puede atribuirse o reconocerse el requisito de nivel inventivo.

SÉPTIMO: Que de acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2018/0005854 del 08 de mayo de 2020 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, se modifica el título de la invención el cual quedará de la siguiente manera: “COMPUESTOS DERIVADOS DE 2-(PIRIDIN-2-IL)AMINO PIRIMIDINAS SUSTITUIDAS, COMO INHIBIDORES DE LA PROTEÍNA QUINASA, MÉTODO PARA SU PREPARACIÓN Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS COMPRENDEN”.

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,

³ Silverman, R. B., et al. (2004). “The organic Chemistry of Drugs Design and Drug Action”. *Elsevier. Northwestern University. Second Edition, Evanston, Illinois*. pág. 29, tabla 2.2.

Resolución N° 78522

Ref. Expediente N° NC2018/0005854

RESUELVE

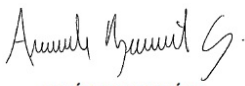
ARTÍCULO PRIMERO: Declarar fundada la oposición presentada por LABORATORIOS LEGRAND S.A. de acuerdo con las razones expuestas en la parte considerativa de la presente Resolución.

ARTÍCULO SEGUNDO: Denegar la patente de invención a la creación titulada “COMPUESTOS DERIVADOS DE 2-(PIRIDIN-2-IL)AMINO PIRIMIDINAS SUSTITUIDAS, COMO INHIBIDORES DE LA PROTEÍNA QUINASA, MÉTODO PARA SU PREPARACIÓN Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS COMPRENDEN”.

ARTÍCULO TERCERO: Notificar el contenido de la presente resolución a GAN&LEE PHARMACEUTICALS, y en calidad de Opositor a LABORATORIOS LEGRAND S.A., 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 diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 7 de diciembre de 2020



ANDRÉS BARRETO GONZÁLEZ
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Firmado digitalmente
por: ANDRÉS
BERNARDO BARRETO
GONZÁLEZ
Fecha: 2020.12.07
12:01:07 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.

