

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 48620

Ref. Expediente N° NC2019/0015086

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 30 de diciembre de 2019, con el N° NC2019/0015086, por TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “MODULADORES DE TETRAHIDROPIRIDOPIRAZINA DE GPR6”, que corresponde a la solicitud internacional que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2018/037687 del 15 de junio de 2018.

SEGUNDO: Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 889 el 13 de abril de 2020, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 3483, notificado el 16 de marzo de 2021, 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° NC2019/0015086 el 16 de junio de 2021, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó las reivindicaciones 1 a 25 que reemplazan las originalmente presentadas. 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 25 incluidas en el radicado bajo el N° NC2019/0015086 del 16 de junio de 2021, no cumplen los requisitos indicados. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

6.1. Objeto de la invención

El problema técnico 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.

Resolución N° 48620

Ref. Expediente N° NC2019/0015086

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona el compuesto (R)-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 para el manejo de trastornos neurológicos, como la enfermedad de Parkinson.

6.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

En virtud de lo dispuesto en el artículo 30, de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina que señala: *“Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. Las reivindicaciones podrán ser independientes o dependientes. Una reivindicación será independiente cuando defina la materia que se desea proteger sin referencia a otra reivindicación anterior. Una reivindicación será dependiente cuando defina la materia que se desea proteger refiriéndose a una reivindicación anterior. Una reivindicación que se refiera a dos o más reivindicaciones anteriores se considerará una reivindicación dependiente múltiple”.*

Las reivindicaciones presentan las siguientes observaciones:

- Las reivindicaciones 17 a 25 no son claras porque reclaman una “combinación” que comprende la composición farmacéutica de la reivindicación 4 y otros agentes farmacológicamente activos.

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

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

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>

Resolución N° 48620

Ref. Expediente N° NC2019/0015086

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).

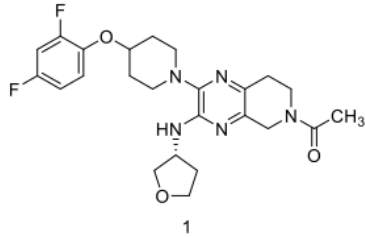
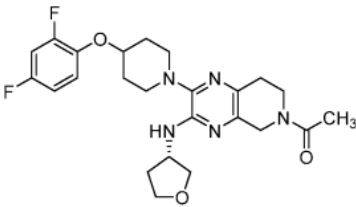
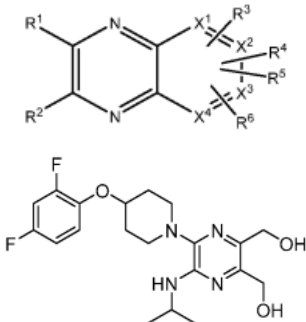
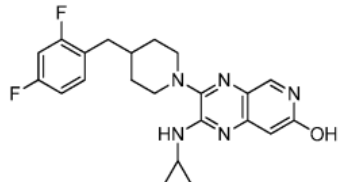
6.3. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

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, el compuesto reclamado en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 consiste en: “Un compuesto de Fórmula 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que tiene una pureza enantiomérica (...)” (Radicado N° NC2019/0015086 del 16 de junio de 2021).

La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 1, y las reveladas en los documentos D1 y D2 que representan el estado de la técnica:

Tabla 1. 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; pág. 3, Párr. [0005]; pág. 142, Párr. [00653]; Ej. 149; pág. 148, Párr. [00673]; pág. 147, Párr. [00669]; pág. 150, Párr. [00684]).	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])
Pureza enantiomérica de 20 – 100% de exceso enantiomérico (ee) del enantiómero (R).	Los compuestos pueden encontrarse en su forma enantiomérica (pág. 142, Párr. [00653], Ej. 149).	Obtención de enantiómeros de los compuestos (Ej. 21, pág. 138; Ej. 26, pág. 145).

Resolución N° 48620

Ref. Expediente N° NC2019/0015086

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-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]).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el compuesto divulgado de D1 consiste en el porcentaje de pureza enantiomérica.

No se evidencia un efecto asociado al incluir el porcentaje de pureza enantiomérica, 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 va 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 pureza enantiomérica, 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 (Ej. 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 pureza 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.



Resolución N° 48620

Ref. Expediente N° NC2019/0015086

Las reivindicaciones 2 a 25 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al compuesto de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

6.4. Respuesta a los argumentos del solicitante

El solicitante afirma que “(...) una ventaja clave del compuesto reivindicado en la presente solicitud sobre el compuesto del ejemplo 149 de D1, es que el compuesto de la presente solicitud muestra una inhibición reducida de los canales hERG y, por tanto, un margen de seguridad mejorado (Ensayo V, párrafos [0124]-[0126]). El gen hERG codifica un canal de potasio, esencial para la actividad eléctrica cardíaca normal. Como se menciona en el párrafo [0003], la inhibición de hERG se asocia con una posible prolongación del intervalo QT, un trastorno de repolarización cardíaca que predispone a los individuos afectados a una arritmia que puede conducir a desmayos y a la muerte súbita. Por tanto, la presente invención de un modulador de GPR6 que no afecta de manera tan significativa al gen hERG es trascendental y (...) el efecto técnico y la ventaja del enantiómero (R) se revelan claramente en la presente solicitud (...)”.

De acuerdo con el capítulo reivindicatorio de la presente solicitud, lo que se reclama es un compuesto de fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que tiene una pureza enantiomérica de 20-100% de exceso enantiomérico (ee) del enantiómero (R). El documento D1 menciona específicamente el compuesto de fórmula 1, es decir, dicho compuesto ya era conocido en el estado de la técnica, adicionalmente, el documento D1 también menciona que los compuestos se pueden presentar en sus formas enantioméricas. Es sabido por la persona medianamente versada en la materia que los compuestos se pueden presentar en sus formas enantioméricas y con distintos porcentajes de cada una y, se pueden comportar de manera diferente en el organismo³. De otro lado, es bien sabido por la persona medianamente versada en la materia que el desarrollo de productos farmacéuticos debe garantizar que los medicamentos sean seguros, efectivos y de alta calidad, por lo cual, resulta obvio que se busque un fármaco o sus formas enantioméricas que tenga el mínimo de efectos secundarios o reacciones adversas, entre otras, efectos sobre la actividad eléctrica cardíaca.

El solicitante argumenta: “(...) La Tabla 2 de la presente invención (ver párrafo [0125]) compara el enantiómero R reivindicado en la presente (‘Fórmula 1’) con el enantiómero S del ejemplo 149 del documento D1 (‘Compuesto A’). Los datos mostrados en la Tabla 2 muestran que la constante de unión (K_i) del compuesto reivindicado al receptor GPR6 es aproximadamente la misma que aquella del enantiómero S del ejemplo 149, siendo K_i 5,5 y 6,0 nM respectivamente. Sin embargo, como se describe en el párrafo [0125], la inhibición de los canales hERG es casi cuatro veces menor para el enantiómero R reivindicado en la presente que para el enantiómero S del ejemplo 149 (IC₅₀ 1970 nM frente a 505 nM) (...) el enantiómero R reivindicado en la presente tiene un margen de seguridad significativamente mejor que el enantiómero S del ejemplo 149 de D1 (...)”.

Frente a estos argumentos se puede reiterar que el compuesto de fórmula 1 ya se encontraba en el estado de la técnica, como se demostró en el estudio de fondo de la presente solicitud; el documento D1 menciona específicamente el compuesto específico y 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(5H)-il) etan-1-ona (Resumen; pág. 3, Párr. [0005]; pág. 142, Párr. [00653], Ej. 149; pág. 147,

³ <https://www.nps.org.au/assets/d2dccc8bde8f7607-ec801b804f9f-7dcc9e6f68ba5f32a6f22a6b39749ab0b9300474488f3dd5b03504e9d6c9.pdf>

Resolución N° 48620

Ref. Expediente N° NC2019/0015086

Párr. [00669]; pág. 148, Párr. [00673]; pág. 150, Párr. [00684]). En el documento D1 lo único que no se especifica es el porcentaje de pureza enantiomérica; es obvio para la persona medianamente versada en la materia que los enantiómeros se encuentran en un determinado porcentaje, adicionalmente, pueden tener diferencias farmacodinámicas, farmacocinéticas, de seguridad, potencia, tiempo de vida media, entre otros factores³. En el presente caso, en gracia de discusión, los datos presentados son insuficientes para demostrar que el enantiómero R del compuesto de fórmula 1 es completamente distinto al enantiómero S, y que debido al porcentaje de pureza enantiomérica de 20 a 100% va a tener un efecto diferente o inesperado al reportado en el estado de la técnica para este compuesto conocido.

Con respecto al documento D2, el solicitante afirma lo siguiente: “(...) *el compuesto reivindicado en la presente solicitud es estructuralmente distinto de los compuestos descritos en D2 (...)*”.

El documento D2 en efecto, menciona compuestos distintos al compuesto de la presente solicitud, sin embargo, este documento enseña 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 (Ej. 21, pág. 138; Ej. 26, pág. 145), adicionalmente, que los compuestos moduladores de GPR6 se pueden combinar 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]).

Finalmente, se reitera que el compuesto 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 ya estaba divulgado en el estado de la técnica, así como sus enantiómeros; de otro lado, es conocida la obtención de enantiómeros de los compuestos, específicamente, de moduladores de GPR6 y es obvio para la persona medianamente versada en la materia la utilización de un determinado enantiómero para la preparación de un medicamento que cumpla con los requerimientos exigidos por los diferentes estándares biofarmacéuticos para su posterior administración a los pacientes de manera segura, efectiva y cumpliendo con las normas de calidad exigidas.

SÉPTIMO: Que, de acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2019/0015086 el 24 de febrero de 2021 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, se modifica el título de la invención el cual quedará de la siguiente manera: “(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, SALES DEL MISMO Y COMPOSICIONES QUE LO CONTIENEN”.

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 “(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, SALES DEL MISMO Y COMPOSICIONES QUE LO CONTIENEN”.

³ Ibidem

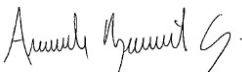
Resolución N° 48620

Ref. Expediente N° NC2019/0015086

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, 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 2 de agosto de 2021



ANDRÉS BARRETO GONZÁLEZ
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Firmado digitalmente
por: ANDRÉS
BERNARDO BARRETO
GONZÁLEZ
Fecha: 2021.08.02
17:03:11 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.