

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 16069

Ref. Expediente N° NC2019/0015086

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

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:

Que mediante Resolución No. 48620 de 2 de agosto de 2021, la Superintendencia de Industria y Comercio denegó patente de invención a la creación denominada: “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”, con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, al considerar que el resultado del examen de patentabilidad fue desfavorable.

Que mediante escrito radicado en esta Entidad el 17 de septiembre de 2021 con el N° NC2021/0012253, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, interpuso recurso de reposición contra la citada Resolución con fundamento en los argumentos que a continuación se exponen:

Modificaciones al capítulo reivindicatorio

La recurrente presenta un nuevo capítulo reivindicatorio, conformado por 27 reivindicaciones, explicando que “(...) *la solicitante desea modificar la reivindicación 2 para que ahora se presenten tres reivindicaciones independientes adicionales, derivadas de la información contenida en la reivindicación 1 y en la reivindicación 2, para que se proteja el compuesto de Fórmula 1 con diferentes rangos de pureza enantiomérica de exceso enantiomérico (ee) del enantiómero (R) que se encontraba en la anterior reivindicación 2.*”

Dice que, “*en consecuencia, la solicitante presenta pago por modificación y pago por 2 reivindicaciones adicionales, puesto que el número de reivindicaciones pasó de 25 a 27.*”

De la claridad de las reivindicaciones 17 a 25

Argumenta que “(...) *las reivindicaciones 17 a 25 son claras ya que la descripción divulga combinaciones que comprenden (pár. [0016], [0061] y [0094]):*

- (i) *La composición farmacéutica de la invención, y*
- (ii) *al menos un agente farmacológicamente activo adicional*

Cuando las partes que constituyen la combinación, es decir (i) la composición farmacéutica de la invención, y (ii) al menos un agente farmacológicamente activo



Ref. Expediente N° NC2019/0015086

adicional, son separadas una de la otra, pueden ser proporcionadas en la forma de un kit (par [0089])(...)

Señala que “En consecuencia, la solicitante explica que para aumentar aún más la claridad de las reivindicaciones 17 a 25, estas fueron modificadas para referirse a un “kit” en lugar de una “combinación”, como se indica en el capítulo reivindicatorio modificado.”

Del nivel inventivo de la solicitud

Sobre la anterioridad D1

La recurrente asegura que “(...) el documento D1 divulga un grupo genérico de compuestos (D1; Resumen, Reivindicación 1). Este grupo genérico de compuestos está definido por muchas variables (R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10, R11, R12, R13, X1, X2, X3, X4, Z, p, q, r, y s) y abarca miles de compuestos. Entre ellos, D1 divulga el enantiómero S del enantiómero R reclamado en la presente solicitud (D1; ejemplo 149). Sin embargo, contrario a aquello expresado por el Superintendente, el documento D1 no enseña el enantiómero R, ni una mezcla racémica de los enantiómeros R y S. El ejemplo 149 únicamente produce el enantiómero S, más no el enantiómero R. El solicitante está absolutamente seguro de esto porque el solicitante de la presente solicitud es también el solicitante del documento D1. Ni el enantiómero R ni la mezcla racémica de los enantiómeros R y S habían sido preparados por el solicitante cuando D1 fue radicado el 19 de diciembre del 2014.”

Adicionalmente, recalca que la SIC ha concedido materia relacionada con enantiómeros, dentro de las cuales menciona las solicitudes NC2019/0013212, 14278352 y 09144142.

Conocimiento usual sobre la existencia de enantiómeros

Recalca que “(...) la selección específica de un determinado enantiómero, así como la predicción de los efectos, farmacodinamia y farmacocinética de una molécula en el organismo, no es un asunto trivial y no es obvio para una persona normalmente versada en la materia. Por lo tanto, la selección soportada de un enantiómero específico sobre otro requiere actividad inventiva. La solicitante añade que lo anterior es algo que ha sido establecido por los tribunales en varios casos de patentes de alto perfil.

La solicitante afirma además que la aplicación posee actividad inventiva adicional ya que está superando un prejuicio técnico. En el documento D1, solo se describe la síntesis del enantiómero (S) y solo se exploraron las propiedades farmacológicas de este enantiómero.”

Sobre la pureza enantiomérica

Señala que “(...) pese a que es verdad que es bien sabido que es posible que las mezclas de enantiómeros tengan distintas purezas enantioméricas, la selección de una mezcla no-racémica específica debido a sus propiedades farmacológicas no es trivial. (...)”

Efecto técnico

La recurrente plantea que “(...) al desarrollar un modulador GPR6 con un margen de seguridad mejorado, los inventores de la presente solicitud tuvieron que superar un prejuicio técnico en D1. D1 reivindica un grupo de compuestos Markush y describe 156 ejemplos. La actividad de GPR6 in vitro de la mayoría de estos compuestos se probó en uno de dos ensayos (A.1 y A.2). Se probaron 69 compuestos en el ensayo A.1 y 73

Ref. Expediente N° NC2019/0015086

compuestos se probaron en el ensayo A.2. Los resultados de la actividad in vitro se presentan en la Tabla 1 de D1.

Se encontró que el compuesto del ejemplo 149 de D1 tenía una IC50 de 58,7 en el ensayo A.2. De los 73 compuestos probados en el ensayo A.2, se encontró que 20 (es decir, 27%) eran más activos que el compuesto del ejemplo 149. Los tres compuestos que se encontraron más activos en el ensayo A.2 son los compuestos de los ejemplos 118, 70 y 119 con valores de IC50 de 11,4, 17,1 y 23,6 respectivamente. Para estos tres compuestos más activos, Z es CHF, R2 es NH-isopropilo y R8 es COH, mientras que para el compuesto del ejemplo 149, Z es O, R2 es NH-tetrahidrofurano y R8 es COMe. En consecuencia, se le enseñó a la persona normalmente versada en la materia a no seguir explorando el compuesto del ejemplo 149, desalentada por las divulgaciones de D1.”

De igual forma, explica que “(...) el enantiómero R reivindicado tiene un margen de seguridad inesperadamente mejorado en comparación con el enantiómero S de D1. Por lo tanto, cuanto más enantioméricamente puro se encuentre el enantiómero R, es decir, cuanto menos contaminado con el enantiómero S se encuentre, mayor es el margen de seguridad. Por lo tanto, para distinguir aún más el enantiómero R reivindicado del enantiómero S de D1, la reivindicación 1 modificada se ha limitado al enantiómero R con una pureza enantiomérica del 90 – 100% de exceso enantiomérico (ee). Esto significa que el enantiómero R reivindicado puede comprender como máximo una impureza de enantiómero S al 5%.

Además, anota que “Una ventaja clave del enantiómero R reivindicado sobre el enantiómero S del ejemplo 149 de D1 es que muestra una inhibición reducida de los canales hERG y, por tanto, un margen de seguridad mejorado (Ejemplo V, párrs. [0124]-[0126], de la presente solicitud). La Tabla 2 compara el enantiómero R reivindicado (Fórmula 1) con el enantiómero S del ejemplo 149 de D1 (Compuesto A). Los datos mostrados en la Tabla 2 muestran que la constante de unión (Ki) del enantiómero R reivindicado al receptor GPR6 es aproximadamente la misma que aquella del enantiómero S del ejemplo 149, siendo Ki 5,5 y 6,0 nM respectivamente. Sin embargo, como se describe en el párrafo 125, la inhibición de los canales hERG es mucho menor para el enantiómero R reivindicado que para el enantiómero S del ejemplo 149 (IC50 de 1970 nM frente a 505 nM). La relación entre los dos parámetros, como se muestra en la última columna de la Tabla 2, evidencia que el enantiómero R reivindicado tiene un margen de seguridad significativamente mejor que el enantiómero S del ejemplo 149 de D1 (358 frente a 84 respectivamente). El margen de seguridad significativamente mejor observado para el enantiómero R reivindicado representa una ventaja clínica significativa sobre el enantiómero S de D1.”

Sobre el documento D2

Asevera que “(...) el compuesto reivindicado en la presente solicitud es estructuralmente distinto a aquellos compuestos divulgados en D2. La persona normalmente versada en la materia, al leer D2, o estaría razonablemente motivada a modificar los compuestos de D2 para sintetizar el compuesto de la presente solicitud. Por consiguiente, el compuesto y sus sales reivindicadas en la presente solicitud presentan nivel inventivo sobre D2.”

Sobre el procedimiento acelerado de patentes (PPH)

Dice la recurrente que la solicitante le recuerda a la Superintendencia que “(...) cuando las Oficinas de Patente firman PPH se está dando un mensaje a la comunidad acerca de

Ref. Expediente N° NC2019/0015086

la existencia de prácticas, objetivos e idearios compartidos entre dichas Oficinas, y por sobre todo que unas confían en el trabajo de las otras. De esta manera la solicitante insiste en que la solicitud de patente correspondiente a la presente radicada en Estados Unidos fue aceptada por la United States Patent and Trademark Office (USPTO), declarando que la presente invención es patentable.”

Expresa que “en consecuencia, la solicitante cordialmente requiere que se atienda a la solicitud de PPH.”

Que para resolver el recurso interpuesto, de conformidad con el artículo 80 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo, se atenderán “(...) todas las peticiones que hayan sido oportunamente planteadas y las que surjan con motivo del recurso”.

La modificación al capítulo reivindicatorio

Se acepta el capítulo reivindicatorio que se adjunta con el escrito del recurso, ya que no amplía la materia inicialmente presentada, de acuerdo a lo establecido en el art. 34 de la Decisión 486 de 2000. Igualmente, la recurrente presenta pago por la modificación voluntaria, evidenciada por el recibo de caja No. 21-96905 del 17 de septiembre de 2021.

En cuanto a la claridad y concisión de la materia reivindicada

Como bien se indicó en la resolución objeto de impugnación, el artículo 30 de la Decisión 486 es claro al señalar que “*las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción.*”

De la anterior disposición andina claramente se desprende que no solo es exigible que las reivindicaciones de la solicitud sean claras, sino que también deben definir la materia que se pretende proteger, ser concisas y tener soporte descriptivo.

De lo anterior, se indica que, no obstante tener en cuenta las modificaciones presentadas, se considera que la materia sigue siendo poco clara, debido a que las reivindicaciones 19 a 27 se relacionan con un kit, el cual se debe caracterizar como una proporción definida entre dos compuestos individuales, que produce algún efecto del tipo sinérgico; por lo que pretender proteger un sinnúmero de posibles kits que pueden comprender el compuesto reclamado más una gran cantidad de compuestos complementarios en cualquier cantidad y proporción, hace que la persona versada en la materia no entienda el alcance real de la invención y sin saber si dentro de alguna de esas posibles mezclas de compuestos realmente exista algún efecto real para que se pueda entender como kit de partes.

Igualmente, dentro de la descripción no existe un desarrollo real de algún kit de partes y, mucho menos, datos que demuestren algún efecto real para dicha materia.

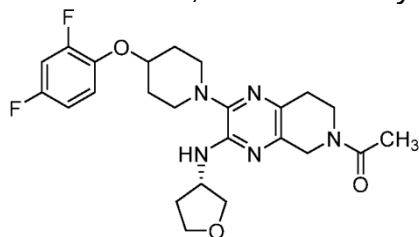
En conclusión, las nuevas reivindicaciones 19 a 27 no son claras ni concisas, de acuerdo con lo establecido en el art. 30 de la Decisión 486 de 2000.

Nivel Inventivo

Anterioridad D1

Ref. Expediente N° NC2019/0015086

Se le recuerda a la recurrente que la anterioridad D1 (WO2015095728) ya revelaba de forma clara, directa y específica el compuesto de la invención:



(ejemplo 149: pár. 653) y que dicho compuesto existe como enantiómero y en cualquier proporción (pár. 59). Por lo que la diferencia real es el porcentaje de pureza enantiomérica.

Por lo tanto, no es cierto que no se hayan contemplado los enantiómeros (R) dentro del alcance del documento D1.

En conclusión, la materia reclamada es una selección de aquella reclamada en la anterioridad D1 y, por lo tanto es el documento más cercano a la invención denegada.

Del conocimiento usual sobre enantiómeros

En primer lugar, es importante aclarar que, efectivamente, la persona normalmente versada en la materia sabe dentro de su conocimiento usual y apoyado en las enseñanzas de D1, que el compuesto reclamado abarca sus enantiómeros y que cada uno de ellos se comporta de manera diferente en el organismo, ya que tienen una farmacodinamia y farmacocinética diferentes de manera tal que uno de ellos es el más favorable para la terapia, ya que mejora el margen de seguridad y reduce los efectos adversos¹.

De esta manera, es obvio aislar y probar los diferentes enantiómeros de un activo farmacéutico con el fin de encontrar aquél que sea el más seguro y adecuado para su formulación posterior.

En cuanto a la pureza enantiomérica

En este punto, se le recuerda a la recurrente que la anterioridad D1 ya contemplaba los enantiómeros (R y S) y todas sus posibles proporciones de éstos dentro del compuesto del ejemplo 149, por lo que sí sería obvio buscar aquellas que impliquen una mayor cantidad de uno o de otro sin el uso de un esfuerzo intelectual adicional, ya que, como se mencionó en el punto anterior, hace parte de las tareas de rutina dentro del desarrollo de un principio activo de interés farmacéutico, de ahí la falta de carácter inventivo de la invención.

En cuanto al efecto técnico atribuido a la invención

Resulta pertinente aclararle a la recurrente que de la lectura de la descripción y de los ejemplos, se tiene lo siguiente:

- Se centra en describir el experimento para medir la inhibición in vitro de cAMP de

¹ <https://www.nps.org.au/assets/d2dccc8bde8f7607-ec801b804f9f-7dcc9e6f68ba5f32a6f22a6b39749ab0b9300474488f3dd5b03504e9d6c9.pdf>

Resolución N° 16069

Ref. Expediente N° NC2019/0015086

GPR6 (EC50 e IC50)

- Describen el ensayo de unión de competencia (Ki) de GPR6
- Enuncian el modelo de enfermedad de Parkinson con roedores y en células humanas
- A ejemplo 1 se describe la síntesis de los enantiómeros R y S de la invención (ej. 1), cada uno con pureza enantiomérica del 98%, donde se evidencia que los dos enantiómeros tienen el mismo valor de pEC50 (tabla 1). A tabla 2 se mide el margen de seguridad, donde se ve que el enantiómero R de la invención es más seguro en teoría
- Se mide la actividad del enantiómero de la invención en ratas y perros, donde se evidencia que es eficaz en ratas y que no altera los valores cardiacos en los caninos.

De lo anterior, se tiene que:

- El enantiómero R y S son equivalentes en cantidad inhibitoria para cAMP de GPR6
- Parece que el enantiómero de la invención es más seguro que el enantiómero S dentro de un valor teórico, pero no se demuestra en los ensayos realizados en ratas y perros

Pero, se recuerda que documento D1 ya reportaba que sus compuestos preferidos, incluido el de la presente invención tenían resultados prometedores como moduladores GPR6, incluso el compuesto 149 se encuentra dentro del tercio superior (tabla 1), sin dejar de lado que ya se contemplaban sus enantiómeros individuales y todas sus posibles proporciones entre sí (pár. 59).

No hay que olvidar que el técnico medio en farmacia sabe que los enantiómeros individuales se comportan de forma diferente y que uno sobre el otro es más seguro y con menos efectos secundarios, como ya se explicó en el punto relacionado con el tema.

Entonces, al no haber evidencia de un efecto mejorado o diferente a lo ya conocido en el estado de la técnica para la materia reclamada, se entiende que la materia reclamada es una selección obvia a lo ya conocido en la técnica.

Sobre la relevancia del documento D2

Vale la pena aclarar que el documento D2 (WO2014028479) se relaciona con compuestos que no son tan alejados estructuralmente a los de la invención, ya que comparten el mismo grupo farmacofórico, tal como se puede apreciar en los compuestos de los párrafos 369 y 486 de dicho documento, De igual forma, dicho documento enseña la obtención de los enantiómeros de dichos compuestos (ej. 21 y 26), así como la posibilidad de combinarlos con otros activos adicionales en el manejo de trastornos neurológicos (pág. 85 a 88).

Por todo lo anterior, sí se podrían utilizar las enseñanzas de D2 como guía para obtener enantiómeros del compuesto de D1 al compartir el mismo grupo farmacofórico y, además,

Ref. Expediente N° NC2019/0015086

sugiere de forma clara y directa para llegar a combinar compuestos similares moduladores de GPR6 junto con otros compuestos, tal como ocurre en la presente solicitud.

Sobre el procedimiento PPH

Sobre el particular se aclara a la recurrente que el PPH es un procedimiento que permite acelerar la tramitación de una solicitud de patente, basado en la decisión favorable proferida en una oficina foránea con la cual se ha celebrado un acuerdo de cooperación; es decir, el procedimiento PPH permite a los solicitantes “saltarse la cola” dentro del estudio de patentabilidad, basándose en estudios ya realizados (y con resultados favorables) en oficinas que tienen este tratado, pero ello no significa que sea una simple validación de lo realizado en el exterior, en este caso, la Oficina de Estados Unidos(USPTO).

Se recuerda que la Oficina colombiana, al estar regida por la Decisión 486 de 2000, se guía por los principios de independencia y autonomía, razón por la cual, a pesar de aportarse documentos que reportan la concesión de materia aparentemente equivalente, no es vinculante para que este Despacho conceda la patente acá en Colombia; asimismo se recuerda que los exámenes de patentabilidad deben ser autónomos en relación con las decisiones expedidas por otras oficinas de patentes².

Cabe también aclarar que, como consecuencia de la solicitud PPH presentada por la solicitante el 13 de octubre de 2020, de manera acelerada la Oficina emitió el Oficio N°14769 de 25 de noviembre de 2020, como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud en virtud de lo prescrito en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, tal como se evidencia en la actuación surtida, de forma que dicha solicitud PPH fue atendida por la Oficina en su momento.

En vista de todo lo expuesto, se insiste que la materia reclamada no cumple con los requisitos de patentabilidad previstos en los artículos 14 y 18 de la Decisión 486, específicamente no cumple con el requisito de nivel inventivo, además que presenta falencias de claridad y concisión, por lo que tampoco cumple con lo establecido en el artículo 30 de la norma comunitaria en cita; por lo tanto, no se halla mérito para revocar la decisión impugnada.

Con fundamento en las anteriores consideraciones,

² Proceso 352-IP-2019 Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina

Resolución N° 16069

Ref. Expediente N° NC2019/0015086

RESUELVE

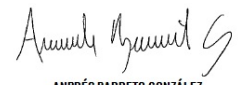
ARTÍCULO 1: Confirmar la Resolución No. 48620 de 2 de agosto de 2021, de acuerdo con las razones anteriormente expuestas.

ARTÍCULO 2: Notificar el contenido de la presente Resolución a TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, advirtiéndole que contra ella no procede recurso alguno.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los 29 de marzo de 2022

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



ANDRÉS BARRETO GONZÁLEZ
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Firmado digitalmente
por: ANDRÉS
BERNARDO BARRETO
GONZALEZ
Fecha: 2022.03.29
23:00:18 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.

