

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 27373

Ref. Expediente N° NC2019/0002950

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 24 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 27 de marzo de 2019, con el N° NC2019/0002950, por CORTEXIME, INC., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "INHIBIDORES DERIVADOS CETÓNICOS DE GINGIPAIN DE LISINA", que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2017/051912 del 15 de septiembre de 2017.

Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 861 el 31 de mayo de 2019, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 18533, notificado el 29 de noviembre 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.

Que el solicitante mediante escrito radicado bajo el N° NC2019/0002950 el 06 de abril de 2022, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó las reivindicaciones 1 a 27 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.

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."*

Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 27 incluidas en el radicado bajo el N° NC2019/0002950 el 06 de abril de 2022, no cumplen el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

Objeto de la invención

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar compuestos derivados de gingipaina de lisina para la inhibición de la actividad de las

Resolución N° 27373

Ref. Expediente N° NC2019/0002950

gingipainas y el tratamiento de las enfermedades asociadas a la actividad de las gingipainas y la infección por *P. gingivalis* (pág. 2, líneas 1 a 14).

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona compuestos derivados de fórmula I y composiciones farmacéuticas que los comprenden (pág. 2, línea 19 y pág. 4, línea 10).

Determinación del estado de la técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 16 de septiembre de 2016, que corresponde a la fecha de presentación internacional de la solicitud.

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	US2016096830	"Inhibitors of lysine gingipain"	07 de abril de 2016

El documento D1¹ divulga compuestos inhibidores de lisina gingipaina y por tanto adecuados en el tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad de la gingipaina y la infección por *P. gingivalis* (resumen y párr. [0003]).

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 tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 está referida a: *"Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:[...] O una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y compuestos de acuerdo con la Fórmula I:[...]"* (Radicado N° NC2019/0002950 el 06 de abril de 2022).

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:

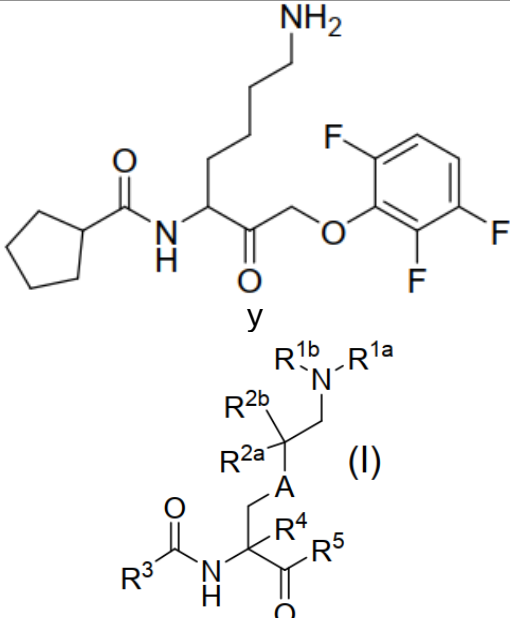
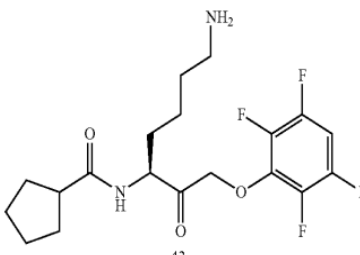
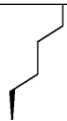
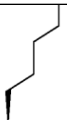
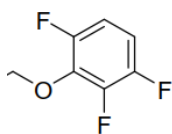
Características esenciales	D1
----------------------------	----

¹URL:<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/055632328/publication/US2016096830A1?q=pn%3DU S2016096830>



Resolución N° 27373

Ref. Expediente N° NC2019/0002950

	 (pág. 71, compuesto 43) Ver también el compuesto 34b
R ^{1a} y R ^{1b} son H	NH ₂
A es -CH ₂ - (en la primera estructura); -O- para todos los demás compuestos	CH ₂ en la fracción 
R ^{2a} y R ^{2b} son H	H en la fracción 
R ⁴ es H	H
R ³ es cicloalquilo C ₃₋₈	
R ⁵ se selecciona del grupo integrado por –CH ₂ R _{5a} , y –CHS(O)(R _{5b}) ₂ ; R _{5a} se selecciona del grupo integrado por –O–R ₆ ; donde R ₆ se selecciona del grupo integrado por alquilo C ₁₋₆ , haloalquilo C ₁₋₆ , isoxazolilo, oxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, oxazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, y piridazinilo;  o es la estructura en el compuesto específico.	No menciona tres sino 4 átomos de flúor

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, porque divulga compuestos inhibidores de lisina gingipaina y por tanto adecuados en el tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad de la gingipaina y la infección por *P. gingivalis* (resumen y párr. [0003], ejemplos 34b y 43).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y los compuestos divulgados en el documento D1 consiste en la sustitución sobre R⁵ para los compuestos de fórmula (I), que en el caso de los compuestos de la solicitud se selecciona de –CH₂R_{5a}, y –CHS(O)(R_{5b})₂, siendo R_{5a} seleccionado del grupo integrado por –O–R⁶;

Resolución N° 27373

Ref. Expediente N° NC2019/0002950

donde R⁶ se selecciona del grupo integrado por alquilo C1–6, haloalquilo C1–6, isoxazolilo, oxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, oxazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, y piridazinilo, o es la fracción específica que en el fenilo tiene 3 átomos de fluor, mientras que en el caso del documento D1 el equivalente de la posición de R⁵ es un halo(4)-fenoxi.

No hay un efecto asociado al incluir tales sustituyentes en la posición del radical R⁵. Al comparar los ensayos revelados en el capítulo descriptivo de la presente invención, tabla 4, con los revelados en el documento D1, tabla 2, no se puede observar alguna mejoría técnica, superior o sorprendente a los valores de IC₅₀ del documento del estado del arte, que como puede observarse ya reportaba datos menores o iguales a 1 nM. Según el solicitante, el compuesto 1 de la invención exhibe un valor aún menor de por debajo de 0,05nM, el cual, además, es superior a la actividad presentada sobre catepsinas (proteasas endógenas), lo cual no se había logrado hasta el momento. Del mismo modo, el compuesto 69a de la invención también demostró una selección mejorada para Kgp sobre las catepsinas. Frente a dicho argumento es necesario resaltar que el solicitante en la reivindicación 1 no está reivindicando solamente el compuesto 1 de la invención, sino todas las posibilidades que señaló adicionales, dentro de los compuestos de fórmula (I), el cual reclama compuestos en donde A es –O–, pero al revisar el capítulo descriptivo, no se encuentran compuestos con actividad demostrada para este tipo de sustitución. Por el contrario, siempre se observan compuestos donde A es –CH₂– y por tanto no es posible atribuir un efecto técnico a los compuestos con esta opción escogida por el solicitante.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar los compuestos conocidos en el documento D1 con el fin de obtener derivados cetónicos de gingipaina de lisina alternativos?

Sin embargo, incluir diferentes grupos sustituyentes en la posición R⁵ tales como alquilo sustituido por un alcoxi, ya está divulgado en el mismo documento D1, porque éste enseña ejemplos, como el compuesto 43, que contempla un fenilo sustituido por un N₃, que si bien no está contemplado en el último pliego reivindicatorio, sí es sugerente para cualquier persona del oficio normalmente versada en la materia, puesto que le está enseñando que existe actividad farmacológica similar entre los compuestos del documento D1 y los de la presente solicitud, cuando su sustituyente R⁵ contempla un fenoxi sustituido con 4 halógenos en esta posición. Ahora bien, se le recuerda a la solicitante que las modificaciones en las sustituciones de compuestos heterocíclicos (un flúor en lugar de un hidrógeno), son posibilidades plenamente conocidas para la persona del oficio normalmente versada en la materia, quien con sus conocimientos en química orgánica heterocíclica y a partir de la bibliografía básica puede realizar cambios en los sustituyentes como ocurre con los isómeros clásicos en donde los grupos y átomos univalentes pueden ser reemplazados como una opción alternativa de modificación de sustituyentes funcionales ², es decir, que se sabe que con algunas modificaciones en los sustituyentes o en la posición de éstos se pueden lograr cambios en las propiedades del compuesto íntimamente relacionadas con su actividad o con el efecto técnico a esperar como es, por ejemplo, incrementar la potencia o el índice (relación) terapéutica como el LD₅₀, ED₅₀ o el EC₉₀ a partir de modificaciones en los átomos equivalentes que se encuentran sustituyendo a un anillo de la estructura principal. Lo anterior es importante, porque en la presente invención se proponen

² Silverman, R. B., "The organic Chemistry of Drugs Design and Drug Action". Elsevier. Northwestern University. Second Edition. Evanston Illinois. 2004. pág. 29, table 2.2.



Resolución N° 27373

Ref. Expediente N° NC2019/0002950

modificaciones estructurales que simplemente consisten en variar los sustituyentes conocidos para compuestos también conocidos, pero como se vio anteriormente, tales modificaciones no demostraron un efecto técnico inesperado o una ventaja técnica real y por tanto se consideran variaciones estructurales de rutina.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, con sus conocimientos generales de química orgánica, estaría motivada a realizar modificaciones en la posición de los sustituyentes equivalentes a R⁵ del documento D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Dado que las reivindicaciones 2 a 27, no contienen características técnicas que hagan inventivos los compuestos de la reivindicación 1, se considera que tampoco cumplen el requisito de nivel inventivo.

Respuesta a los argumentos del solicitante

El solicitante manifiesta en el radicado No. NC2019/0002950 el 06 de abril de 2022, que la presente solicitud sí cumple el requisito de nivel inventivo y presenta los siguientes argumentos a favor de la misma:

1) Frente al documento D1, el solicitante manifiesta que éste no enseña, sugiere o anticipa los inhibidores derivados cetónicos de gingipaina de lisina reclamados y las composiciones farmacéuticas que los comprenden.

2) Señala que: “[...] el compuesto 1, protegido por la reivindicación 1 del capítulo reivindicatorio modificado, exhibe una disponibilidad oral mejorada y una mayor penetración de la barrera hematoencefálica y, además, el compuesto 1a (mezcla de estereoisómeros del compuesto 1) demuestra una selectividad mejorada para lisina gingipaina (Kgp) por encima de catepsinas K, L, H, F y V en comparación con el compuesto 43[...].” En el mismo sentido afirma que: “[...] el compuesto 1 de la invención exhibe un valor aún menor de por debajo de 0,05nM, el cual, además, es superior a la actividad presentada sobre catepsinas (proteasas endógenas), lo cual no se había logrado hasta el momento. Del mismo modo, el compuesto 69a de la invención también demostró una selección mejorada para Kgp sobre las catepsinas, tal como se evidencia en la tabla anterior”. El solicitante señala que la selectividad mejorada de Kgp es una ventaja inesperada y que debido a que los compuestos de la invención exhiben una selectividad mejorada, los problemas asociados con la inhibición de catepsina no deseada pueden reducirse o evitarse por completo, efecto no anticipado ni sugerido por el documento D1.

3) El solicitante señala que en caso de que el Examinador no considere suficientes las modificaciones y argumentos presentados en respuesta al Oficio N° 18533, solicita que se le notifique para proceder con la realización del pago por concepto de un nuevo examen de patentabilidad.

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

1) En cuanto al primer argumento del solicitante, nos remitimos a la tabla comparativa anteriormente trasladada (tabla 1), en donde se puede demostrar con tan solo observar las similitudes estructurales, que el documento D1 es una anterioridad que sí sugiere compuestos inhibidores derivados cetónicos de gingipaina, a tal punto que la única diferencia entre el compuesto 1 de la solicitud y el compuesto 43 del documento D1 es



Resolución N° 27373

Ref. Expediente N° NC2019/0002950

un átomo de flúor sustituyendo el fenilo. Por tanto, las sugerencias saltan a la vista y no es posible desconocerlas.

2) Ahora bien, siguiendo la anterior línea argumentativa y frente a los argumentos del numeral dos, mencionados por el solicitante, existen varios aspectos que llaman la atención en su argumentación:

a) En primer lugar, el solicitante presenta un argumento del por qué el compuesto 1 de la invención tendría una selectividad mejorada (Kgp) frente al compuesto 43 del documento D1, pero más adelante concluye que los compuestos reclamados (se refiere a todos los reivindicados) tendrían una selectividad mejorada sobre dicho compuesto. Lo anterior es un argumento errado, ya que de acuerdo a las diferencias estructurales, cada molécula se comportó de manera diferente, como se puede evidenciar en los resultados de Inhibición de gingipaina de lisina y catepsinas (Kgp) de la misma tabla 4 de la descripción. El hecho de que uno de los compuestos de la invención muestre un dato por debajo de 0,05nM (compuesto 1), no puede extrapolarse a que los demás compuestos reivindicados sean superiores a la actividad de los compuestos del documento D1, porque basta con observar la descripción en su tabla 4 para comprobar que, por ejemplo, los compuestos 7a, 36a, 37a, 38a o 39a, entre otros, mostraron datos de inhibición inferiores a los reportados en la tabla 2 del documento D1, incluyendo por supuesto el compuesto 43 de dicha anterioridad. Puede que el compuesto 1 de la solicitud muestre un dato que es aparentemente superior al del compuesto 43 del documento D1, pero el solicitante en la reivindicación 1 pretende proteger un grupo de compuestos que no solo lo incluyen a éste sino además los compuestos de fórmula (I) y por tanto debe entenderse la invención como el concepto global que está reivindicando el solicitante.

b) El segundo aspecto que llama la atención, es que en el capítulo descriptivo no se observa ni siquiera un compuesto que demuestre actividad, cuando en las sustituciones que presenta el solicitante, A es -O-. Al revisar los ejemplos, ensayos y métodos de preparación de los compuestos, que se enseñan en la descripción, no existe evidencia técnica de que esta posibilidad haya sido sintetizada, ensayada o probada y por tanto los compuestos reivindicados no sustentan un efecto técnico. Por lo tanto, frente al argumento que señala que el compuesto 69a de la invención también demostró una selección mejorada para Kgp sobre las catepsinas, es debatible puesto que este compuesto no se encuentra detallado en el capítulo descriptivo, ya que en ese compuesto, como en los que se ejemplificaron en la descripción, A es -CH₂-.

c) Finalmente, llamamos la atención de los resultados reportados en el documento D1, en su tabla 2, en donde puede comprobarse que varios compuestos allí tabulados, mostraron datos de actividad superiores a los que se encuentran en la tabla 4 de la descripción de la presente solicitud, razón por la cual tampoco se sustenta el requisito de nivel inventivo.

3) Esta Oficina aclara que ya se han realizado dos exámenes de patentabilidad, y que esta Oficina no considera necesario realizar un tercer examen de patentabilidad teniendo en cuenta que no se presentó una modificación sustancial del capítulo reivindicatorio, ni el pago de la tasa correspondiente a un nuevo examen de patentabilidad; además de que es posible seguir empleando el documento citado en el Oficio N° 18533, ante los cuales el solicitante ya tuvo la oportunidad de exponer sus argumentos.

Que de acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2019/0002950 el 11 de octubre de 2021 y teniendo en cuenta el objeto de



Resolución N° 27373

Ref. Expediente N° NC2019/0002950

la solicitud, se modifica el título de la invención el cual quedará de la siguiente manera: “INHIBIDORES DERIVADOS CETÓNICOS DE GINGIPAINA DE LISINA, ADECUADOS CONTRA LA INFECCIÓN POR P. GINGIVALIS Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS COMPRENDEN”.

En conclusión, teniendo en cuenta que los argumentos del solicitante no desvirtúan de manera alguna las objeciones a la patentabilidad ya sustentada, el Superintendente de Industria y Comercio,

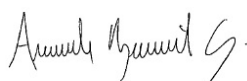
RESUELVE

ARTÍCULO 1: Denegar la patente de invención a la creación titulada “INHIBIDORES DERIVADOS CETÓNICOS DE GINGIPAINA DE LISINA, ADECUADOS CONTRA LA INFECCIÓN POR P. GINGIVALIS Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS COMPRENDEN”.

ARTÍCULO 2: Notificar el contenido de la presente resolución a CORTEXIME, INC., 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 9 de mayo de 2022



ANDRÉS BARRETO GONZÁLEZ
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Firmado digitalmente
por: ANDRÉS
BERNARDO BARRETO
GONZÁLEZ
Fecha: 2022.05.09
17:00:45 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.