

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 20992

Ref. Expediente N° NC2021/0006098

Por la cual se deniega una Patente de Invención

LA 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 11 de mayo de 2021 con el N° NC2021/0006098, por ABBVIE INC. y CALICO LIFE SCIENCES LLC, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “MODULADORES DE PROFÁRMACOS DE LA VÍA DE ESTRÉS INTEGRADA”, que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2019/055850 del 11 de octubre de 2019.

Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 935 el 9 de agosto de 2021, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

Que realizado el examen de fondo mediante Oficio No. 12939 de 31 de julio de 2023, 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° NC2021/0006098 el 12 de diciembre de 2023, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó las reivindicaciones 1 a 33 que reemplazan las originalmente presentadas. Posteriormente, mediante escrito radicado bajo el N° NC2024/0000532 el 23 de enero de 2024, el solicitante presentó las reivindicaciones 1 a 33 para que sean tenidas en cuenta al momento de realizar el examen definitivo de la solicitud. 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 33 presentadas con el radicado N° NC2024/0000532 el 23 de enero de 2024, no cumplen los requisitos indicados. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

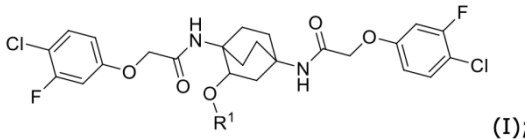
Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de proporcionar compuestos, composiciones y métodos de utilidad para modular la respuesta al estrés integrada (ISR) y para tratar enfermedades, trastornos y condiciones relacionados (resumen).

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un compuesto representado por la Fórmula (I) y composiciones farmacéuticas que los comprenden (párr. [005] y [006]).

Resolución N° 20992

Ref. Expediente N° NC2021/0006098



Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 11 de octubre de 2018, 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	WO2017193034	“Modulators of the integrated stress pathway”	09 de noviembre de 2017

El documento D1¹ divulga compuestos derivados de clorofluorofenoxi/acetamido biciclo-acetamidas, composiciones y métodos útiles para modular la respuesta integrada al estrés (ISR) y para tratar enfermedades relacionadas; trastornos y condiciones (resumen y reivindicación 1).

Examen de Patentabilidad

De acuerdo con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el cual se establecen los requisitos de patentabilidad objeto de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad.

Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2024/0000532 el 23 de enero de 2024) refiere a: “Un compuesto representado por la Fórmula (I): (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y el documento encontrado en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
(I)	(compuesto 445) (ver además, compuestos 344, 417, 444, 449, 450, 545 y reivindicación 1)
R ¹ es -C(O)-alquilo C ₁₋₄	-O-C(O)-CH ₃
donde -C(O)-alquilo C ₁₋₄ se sustituye con uno o dos sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en – NR ^a R ^b y -CO ₂ H	No menciona

¹<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/058709639/publication/WO2017193034A1?q=pn%3DWO2017193034>

Resolución N° 20992

Ref. Expediente N° NC2021/0006098

El documento D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga compuestos derivados de clorofluorofenoxi/acetamido biciclo-acetamidas, composiciones y métodos útiles para modular la respuesta integrada al estrés (ISR) y para tratar enfermedades relacionadas; trastornos y condiciones (resumen y reivindicación 1).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y los compuestos divulgados en el documento D1, consiste en las sustituciones sobre la fracción -C(O)-alquilo C₁₋₄ de R¹.

No hay evidencia de que con sustituciones sobre -C(O)-alquilo C₁₋₄ se obtengan compuestos con algún efecto técnico o una mejoría superior, cuando se observa dicha diferencia a la luz de los compuestos del documento D1, relacionado con su actividad como moduladores de la respuesta al estrés integrada (ISR). Al revisar los datos reportados en la descripción de la solicitud, ejemplos 43 y 44, se observan ensayos de solubilidad y farmacocinéticos, pero no se observan datos de actividad que demuestren que los compuestos de la presente solicitud son superiores a los reportados en el documento D1, ejemplo 452 y tablas 2 y 3, en donde se realizaron ensayos de actividad específicos y que demuestran la actividad de los compuestos de dicha anterioridad.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar estructuralmente los compuestos conocidos en el documento D1 con el fin de obtener compuestos moduladores de la respuesta al estrés integrada (ISR) alternativos?

Sin embargo, proponer modificaciones en el enlazador ya se encuentra sugerido en el documento D1, puesto que allí se revelan compuestos moduladores de la respuesta al estrés integrada (ISR), que contienen diferentes tipos de sustituciones sobre el anillo central, como puede observarse en los ejemplos 344, 417, 444, 449, 450, 545 y en la reivindicación 1. Ahora bien, se le recuerda a los solicitantes que proponer una modificación en un sustituyente, es una posibilidad plenamente conocida 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 las sustituciones 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. Lo anterior es importante, porque en la presente invención se propone una modificación estructural que simplemente consisten en modificar un sustituyente del anillo central conocido, pero como se vio anteriormente, tal modificación no demostró 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 en química orgánica y apoyándose en la bibliografía básica, estaría motivada a modificar las sustituciones sobre el anillo principal de los compuestos del documento D1, de manera alternativa, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

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° 20992

Ref. Expediente N° NC2021/0006098

Las reivindicaciones 2 a 33 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación 1, aporten nivel inventivo a los compuestos de la solicitud, por lo cual se considera también que carecen de nivel inventivo.

Respuesta a los argumentos del solicitante

El solicitante señala, que la presente solicitud sí cumple los requisitos de patentabilidad y presenta los siguientes argumentos:

1) El solicitante advierte que se ha presentado un nuevo pliego reivindicatorio, mediante el cual se pretende dar claridad a las reivindicaciones y por tanto considera superada la objeción relacionada con el artículo 30 de la decisión 486.

2) En segundo lugar y con respecto al requisito de nivel inventivo, el solicitante manifiesta lo siguiente:

“(...) los compuestos reivindicados tienen propiedades superiores en comparación con los compuestos descritos en D1. Por ejemplo, el Ejemplo 43 de la solicitud describe un ensayo de solubilidad y demuestra que el compuesto reivindicado tiene mayor solubilidad que el compuesto divulgado en D1 (ver Tabla 2 reproducida más adelante) (...)”

Señala el solicitante, que algunos (sic) compuestos preferidos de la solicitud tienen una mayor solubilidad que el compuesto original (P), N,N'-[(2S)-2-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1,4-diil]bis[2-(4-cloro-3- fluorofenoxi)acetamida] y que en el ejemplo 44 se describe un ensayo farmacocinético con el que se demostraría que el compuesto reivindicado tiene propiedades PK mejoradas, incluidos valores de C máx y AUC mayores, en comparación con el compuesto descrito en D1 (Tabla 3).

“(...) D1 no enseña ni sugiere modificar los compuestos descritos en el mismo para mejorar la solubilidad y la farmacocinética para uso terapéutico y, por tanto, no habría incitado a una persona con conocimientos habituales en la técnica a desarrollar compuestos como se reivindica actualmente. Incluso si un experto en la técnica modificara D1, no se le proporcionaría ninguna orientación y no tendría expectativas razonables de éxito en la obtención de compuestos con la solubilidad y las propiedades farmacocinéticas deseadas manteniendo al mismo tiempo la capacidad de modular la ISR. (...)”

Por lo tanto concluye el solicitante que la presente solicitud cumple el requisito de nivel inventivo.

Frente a los anteriores argumentos, esta Oficina manifiesta lo siguiente, en su respectivo orden:

1) En primer lugar, es necesario señalar que con las modificaciones presentadas en el nuevo pliego reivindicatorio, se han superado las objeciones por claridad del artículo 30 de la decisión 486/00. Por lo tanto, las objeciones del examen de fondo, con respecto a claridad se consideran superadas.

2) En relación con el requisito de nivel inventivo, es necesario resaltar que el solicitante no refutó, ni siquiera mencionó, las razones por las cuales los compuestos de la presente solicitud tendrían un efecto superior o sorprendente cuando se analizan a la luz de los datos de actividad como moduladores de la respuesta al estrés integrada (ISR) reportados en el documento D1. Recordemos que al revisar los datos reportados en la descripción de la solicitud, no se observan datos de actividad que demuestren que los compuestos de

Resolución N° 20992

Ref. Expediente N° NC2021/0006098

la presente solicitud son superiores a los reportados en el documento D1 y que se observan en el ejemplo 452 y las tablas 2 y 3, en donde se realizaron ensayos de actividad específicos y que demuestran la actividad de los compuestos de dicha anterioridad. En la descripción de la presente solicitud ni siquiera se realizaron ensayos de actividad de los compuestos en donde se observe su actividad como moduladores de la respuesta al estrés integrada (ISR).

Ahora bien, con respecto a los datos de solubilidad y farmacocinética mencionados por el solicitante y que se comparan con un compuesto específico N,N'-[(2S)-2-hidroxiciclo[2.2.2]octan-1,4-diil]bis[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamida], es necesario resaltar tres aspectos importantes: a) al revisar las tablas 2 y 3 indicadas por el solicitante con datos de solubilidad y de datos farmacocinéticos, puede notarse que los compuestos ensayados solo en algunos casos mostraron ser superiores al compuesto objeto de comparación. Es decir que el compuesto N,N'-[(2S)-2-hidroxiciclo[2.2.2]octan-1,4-diil]bis[2-(4-cloro-3-fluorofenoxi)acetamida] ya mostraba datos superiores a los que se encuentran reclamados en la presente solicitud. b) Sin embargo, vale la pena aclarar que los datos de solubilidad y farmacocinéticos no demuestran en sí un efecto técnico superior o sorprendente puesto que son el resultado lógico que se esperaría al modificar alguna parte de una estructura conocida, que como se observa a partir del documento D1, ya se conocían compuestos estructuralmente muy cercanos a los reclamados en la presente solicitud, a los que simplemente se le adicionan algunos radicales que claramente van a modificar el comportamiento de los compuestos en cuanto a los parámetros fisicoquímicos o farmacocinéticos, pero que no han demostrado a partir de los datos de las tablas 2 o 3 una superioridad, aun omitiendo el hecho de que no se realizaron ensayos que propiamente estén relacionados con la actividad como moduladores de la respuesta al estrés integrada (ISR) de los compuestos de la presente solicitud; c) El tercer aspecto importante que es necesario señalar, es que como se advirtió en el análisis de patentabilidad, en los isómeros clásicos puede ocurrir que los grupos y átomos univalentes e inclusive polivalentes pueden ser reemplazados como una opción alternativa de modificación de sustituyentes funcionales, ya que se sabe que con algunas modificaciones en las sustituciones 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.

Por lo tanto, el solicitante no demuestra cuál es el efecto técnico superior o sorprendente de los compuestos de la presente solicitud, frente a los que se conocían en el documento D1 y que se le pueda atribuir a las sustituciones sobre la fracción -C(O)-alquilo C₁₋₄ de R¹. Es decir que no se cumple el requisito de nivel inventivo.

Que de acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2021/0006098 el 12 de diciembre de 2023, y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, el título quedará de la siguiente manera: "COMPUESTOS DERIVADOS DE CLOROFLUOROFENOXI/ACETAMIDO BICICLO[2.2.2]OCTAN ACETAMIDAS SUSTITUIDAS, COMO MODULADORES DE LA RESPUESTA AL ESTRÉS INTEGRADA (ISR) Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS COMPRENDEN".

Con fundamento en las anteriores consideraciones, la Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE

ARTÍCULO 1: Denegar la patente de invención a la solicitud que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), para la creación titulada:

Resolución N° 20992

Ref. Expediente N° NC2021/0006098

***“COMPUESTOS DERIVADOS DE CLOROFLUOROFENOXI/ACETAMIDO
BICICLO[2.2.2.]OCTAN ACETAMIDAS SUSTITUIDAS, COMO MODULADORES DE
LA RESPUESTA AL ESTRÉS INTEGRADA (ISR) Y COMPOSICIONES
FARMACÉUTICAS QUE LOS COMPRENDEN”***

ARTÍCULO 2: Notificar el contenido de la presente resolución a ABBVIE INC. y CALICO LIFE SCIENCES LLC advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante la 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 26 de abril de 2024

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



Firmado digitalmente
por: CIELO ELAINNE
RUSINQUE URREGO
Fecha: 2024.04.26
23:01:12 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.