

PATENTE DE INVENCION QUIMICO FARMACEUTICO

Resolución de rechazo: artículo 35 de la Ley N° 19.039, falta de nivel inventivo.

Solicitud de patente PCT, entrada en fase nacional.

Solicitud N° 2126-2012

Título: "COMPOSICION FARMACEUTICA TOPICA QUE COMPRENDE 1'-[5-(TRIFLUOROMETIL)FURAN-2-IL]METIL}ESPIRO[FURO[2,3-f][1,3]BENZODIOXOL-7,3'-INDOL]-2'(1'H)-ONA; Y USO PARA TRATAR, UNA ENFERMEDAD O CONDICION TAL COMO DOLOR NEUROPATICO, DOLOR QUIRURGICO, DOLOR POR TRAUMA, DOLOR DE CABEZA CRONICO, ENTRE OTRAS"

INAPI: Rechaza por vulneración de artículo 35 de la Ley 19.039.

TDPI: Confirma el rechazo y la ausencia de nivel inventivo.

La experimentación con nuevas formas enantioméricas de compuestos con actividad farmacológica conocida, no aporta nivel inventivo, aunque se produzca un efecto mejorado.

La sociedad canadiense XENON PHARMACEUTICALS, solicitó el registro de la patente de invención para una composición farmacéutica de administración tópica en mamíferos, preferentemente humanos, que comprende uno a mas excipientes aceptables farmacéuticamente y una cantidad terapéuticamente efectiva de ESPIRO-OXINDOL (Compuesto químico). Se busca tratar preferentemente las neuralgias, dolores neuróticos e inflamatorios, los cuales se alivian mediante la inhibición de un canal de sodio.

Al efecto cabe señalar que los canales de sodio son proteínas transmembranales que permiten el paso de iones de sodio a través de la membrana celular, de forma de modular la transmisión del dolor.

De acuerdo a lo indicado en la memoria descriptiva, el estado del arte presenta numerosos agentes farmacológicos disponibles para el dolor neuropático, no obstante, la eficacia de los mismos no es la deseada y/o se presentan efectos colaterales inaceptables, con alivio neuropático reportado solo en un 50% de los pacientes. Frecuentemente, además, se requiere de terapias con múltiples medicamentos como antidepresivos, anticonvulsivos y anestésicos locales. El

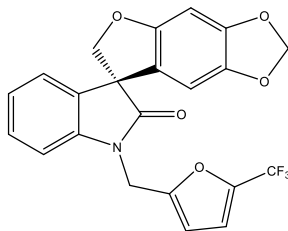
estado del arte también se refiere a la existencia de preparaciones tópicas, que por el tiempo de exposición causan efectos farmacéuticos no aceptables, ya que si se aplica demasiada cantidad puede producir intoxicación o muerte.

La solicitante indica que la patente PCT WO 06/110917 se refiere al compuesto ESPIRO-OXINDOL, describiéndolo como bloqueador útil del canal de sodio, que inhibición del dolor.

En consecuencia, -se explica en la memoria-, existe la necesidad de una composición farmacéutica tópica, que incluye ESPIRO-OXINDOL, como principio activo, capaz de actuar como bloqueador del canal de sodio, con una exposición mínima del compuesto, que sea cosmética y farmacéuticamente aceptable para su aplicación en la piel.

De este modo, la presentación en fase nacional de la patente PCT que se propone a registro a registro se refiere a una composición farmacéutica que comprende uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y una cantidad efectiva terapéuticamente de ESPIRO-OXINDOL, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el cual actúa como bloqueador del canal de sodio, útil en el tratamiento de enfermedades mediadas por el canal del sodio, de administración tópica en mamíferos, preferiblemente.

Para esto se presenta una composición farmacéutica tópica que comprende un compuesto espiro-oxindol, correspondiente al enantiómero (S) de 1'-{[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil }espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona, el cual es un bloqueador de canales de sodio dependientes de voltaje, el cual sería útil en el tratamiento de enfermedades o condiciones, tales como dolor, preferiblemente neuralgia post-herpética, osteoartritis, dolor post-operatorio persistente, entre otras.



Por resolución definitiva de fecha 22 de diciembre de 2015, el Instituto Nacional de Propiedad Industrial rechazó la solicitud señalando que carecía de nivel inventivo. Al efecto la sentencia indica que el problema técnico de la solicitud es identificar compuesto y composiciones útiles para tratar enfermedades y condiciones que se alivian mediante la inhibición o bloqueo de canales de sodio. Los documentos D1

(PCT WO 06/110917), y D2 (WO 2008/060789), describen el mismo compuesto, en formulación tópica, y particularmente en unguento (D1), por lo que el efecto mejorado se debe a la selección particular del enantiómero (S). Es de conocimiento común, que un enantiómero puede tener propiedades farmacológicas mejoradas, disminución de la toxicidad, entre otros, con respecto al otro enantiómero. Por lo tanto, para INAPI, resulta parte del trabajo rutinario el separar los enantiómeros y realizar pruebas para determinar cuál es superior por sobre la mezcla racémica. En consecuencia, considerando lo divulgado en los documentos D1 y D2, la solicitud no tiene nivel inventivo y no cumpliría con el artículo 35 de la Ley de Propiedad Industrial.

En contra de lo resuelto por INAPI, la solicitante presenta un recurso de apelación, señalando que la patente proporciona una solución distinta al problema de la técnica. El invento no se deduce a partir de D1 y D2, toda vez que ninguno de estos documentos conducen a seleccionar el enantiómero (S) por sobre el (R), como sucede en la solicitud, de forma tal que no se trata simplemente de separar los enantiómeros. Un experto entiende que además se debe determinar la eficacia de cada uno, para poder establecer cuál de los dos, si fuera alguno, tendría la eficacia deseada.

Junto a la apelación, se acompañan dos declaraciones del inventor Sr. Jean-Jacques Cadieux, presentadas durante la tramitación de la correspondiente solicitud de patente de EE.UU. N° 12/825.168 (ahora Patente de EE.UU. N° 8.450.358). En estas declaraciones se refuta la declaración del Examinador de INAPI, donde señala que "Es de conocimiento común, que un enantiómero puede tener propiedades farmacológicas mejoradas, disminución de la toxicidad, entre otros, con respecto al otro enantiómero. Por lo tanto, resulta parte del trabajo rutinario el separar los enantiómeros y realizar pruebas para determinar cuál es superior por sobre la mezcla racémica". Al respecto, se indica que no era de conocimiento común en el momento en que se presentó la presente solicitud, saber cuál enantiómero del racemato descrito en los documentos D1 y D2, habría tenido las propiedades deseadas.

El solicitante indica que, de hecho, un experto en la materia, al determinar las propiedades de los dos enantiómeros, podría haber elegido fácilmente el enantiómero (R) por sobre el enantiómero (S) por las siguientes razones: a) Como se demuestra en la Declaración del 30-01-2012, el enantiómero (S) utilizado en las composiciones farmacéuticas reivindicadas exhibe una actividad inesperada en comparación con el racemato divulgado en los documentos D1 y D2 o en comparación con el correspondiente enantiómero (R). Menciona distintas pruebas

mencionadas en la declaración, tales como el ensayo de influjo de guanidina, electrofisiológico, dolor crónico y permeabilidad, que demuestran la elevada eficacia del enantiómero (S) en comparación al enantiómero (R) o el racemato, lo que constituye una actividad inesperada. b) La Declaración del 29 de mayo de 2012, demostró además que el enantiómero (S) exhibe una actividad inesperada cuando se la compara con la actividad del racemato al evaluar su solubilidad y al evaluar su inhibición del citocromo P450 isoforma 206 (CYP206).

De este modo, el solicitante resume diciendo que el solo conocimiento que un enantiómero puede demostrar mejor actividad biológica y física que el racemato y/o el otro enantiómero, es insuficiente para dirigir a un experto en la materia al enantiómero (S) específico utilizado en las composiciones reivindicadas, y que no hay divulgación ni enseñanza en ninguno de los documentos D1 o D2 que pudiesen llevar a un experto en la materia a las composiciones farmacéuticas específicas de las reivindicaciones 6-13, en donde se indica concentraciones y excipientes farmacéuticamente aceptables específicos. Las concentraciones, los excipientes farmacéuticamente aceptables específicos y sus combinaciones no son divulgados ni sugeridos, ya sea, en el documento D1 o el documento D2.

Por lo tanto, el apelante concluye que la invención como se encuentra reivindicada posee nivel inventivo, no pudiendo ser desprendida de forma obvia del Estado de la Técnica, dando así cumplimiento a lo dispuesto en el artículo 35 de La Ley del Ramo.

Luego de la vista de la causa, encontrándose la misma en estado de acuerdo, se consideró necesario la práctica de un nuevo informe pericial, procedimiento para el cual se designó al experto Sr. Pablo Cañón Amengual Bioquímico, MSc., Dr. © en Biotecnología.

Para ilustrar al Tribunal el perito inicia su informe explicando que los enantiómeros son un par de moléculas relacionadas unas con otras como son la mano derecha a la izquierda, esto es, son imágenes especulares que no pueden ser reorientadas a pesar de parecer idénticas (Figura 1). Un objeto que tiene un plano de simetría no puede tener enantiómeros porque la molécula y su imagen son imágenes especulares idénticas. Los enantiómeros, como el ácido tartárico (Figura 2), tienen idénticas propiedades químicas.

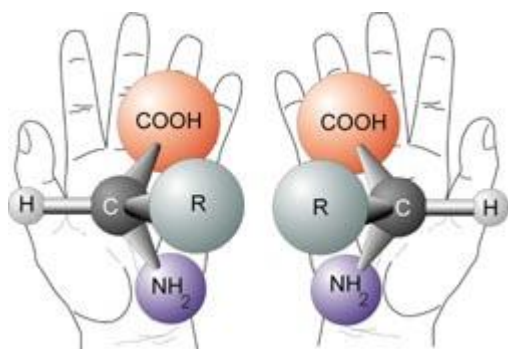


Figura 1: Enantiómeros como imágenes especulares no superponibles.

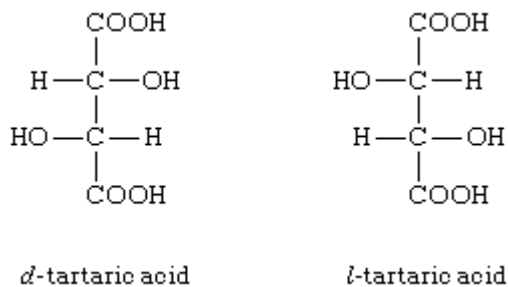


Figura 2: Ejemplo de enantiómeros, el ácido tartárico.

En términos biológicos, los enantiómeros juegan un papel fundamental porque gran parte de las moléculas que constituyen la estructura celular de los seres vivos, o que participan en su metabolismo, se presentan en una forma enantiomérica predominante. Así, por ejemplo, los aminoácidos, que constituyen el ladrillo fundamental de las proteínas, se presentan fundamentalmente como l-aminoácidos. Esto implica que otras moléculas que interactúen con las células, tales como fármacos, y que presenten isomería espacial, muy seguramente presentarán un comportamiento diferente dependiendo del enantiómero al que correspondan. ⁱⁱⁱ

El perito señala que la solicitud se relaciona con una composición farmacéutica para administración tópica (ungüento), que comprende uno o más excipientes aceptables farmacéuticamente y una cantidad efectiva terapéuticamente de un compuesto espiro-oxindol, que actúa como bloqueador del canal de sodio, preferiblemente un antagonista neuronal del canal de sodio dependiente de voltaje. Las composiciones son útiles para tratar enfermedades o condiciones tales como dolor, neuralgia post-herpética, osteoartritis y dolor post-operatorio persistente. El compuesto reivindicado en el último pliego de reivindicaciones es el enantiómero S, lo que lo diferencia de los documentos del arte al constituir una especificación, (S)-1'-{[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil} espiro [furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona. (Figura 2).

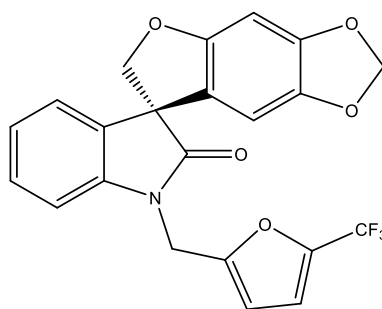


Figura 2

Por su parte el documento D1 se refiere a compuestos del tipo espiro-oxindol, como bloqueadores de canales de sodio útiles en el tratamiento de enfermedades o condiciones donde estos canales participan, como por ejemplo el dolor. Reivindica compuestos de fórmula (I) (Figura 3), con k, j, Q y R definidos en el documento, y

en formas como estereoisómeros, enantiómeros, tautómeros o una mezcla de ellos, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o prodrogas.

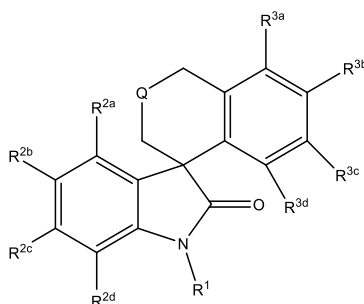


Figura 3

Por su parte, el documento D2 enseña métodos de uso de compuestos del tipo espiro-oxindol, como agentes terapéuticos. En particular, está dirigido al uso de ciertos compuestos en el tratamiento de enfermedades o condiciones como hipercolesterolemia, hiperplasia prostática benigna, prurito y cáncer. Se presenta la misma molécula general que en el documento D1, donde es posible observar el mismo compuesto, solo que sin especificar la forma enantiomérica.

El experto señala que, de acuerdo a los últimos antecedentes presentados, así como las declaraciones del Dr. Jean-Jacques Cadieux, a su juicio la solicitud no cumple con el requisito de nivel inventivo, toda vez que conociendo la acción biológica de un determinado fármaco, y existiendo este en distintas formas enantioméricas, es evidente para alguien versado en el área puede realizar los ensayos tanto in vitro como in vivo para determinar cuál de las formas presenta mejores características farmacológicas. Estas diferencias evidentemente serán de tipo cuantitativa, y no necesariamente predecibles, pero si evidentemente determinables por experimentación. De este modo, el que un enantiómero presente mejores resultados en términos de potencia de inhibición, afinidad, efectividad contra el dolor, permeabilidad epitelial, farmacocinética, o interacción con excipientes, es parte de la labor rutinaria que debe realizarse en la industria con el fin de obtener mejores resultados para los fármacos existentes o en desarrollo. Para el Sr. Cañón Amengual los hallazgos descritos si bien pueden ser interesantes o útiles para mejorar una composición farmacéutica, no constituyen en si una invención, pues no se puede encontrar ningún efecto sorprendente en cuanto a la acción del enantiómero, solo comportamientos diferenciales entre las distintas formas, que deben ser determinados por métodos rutinarios.

Asimismo, señala el perito, es absolutamente conocido que los seres vivos, al estar compuesto por moléculas enantioméricamente determinadas, reaccionan en forma diferente a fármacos de distinta conformación espacial. De esta forma las diferencias halladas no son sorprendentes, en virtud que son parte de las determinaciones necesarias, y más aún, cuando tanto D1 como D2 reivindican compuestos espiro-oxindol, tanto como estereoisómeros, enantiómeros,

tautomeros, mezcla de ellos, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o prodrogas.

Con estos antecedentes el TDPI por sentencia de fecha 5 de julio de 2017, atendido lo informado por el experto designado en la instancia, lo que es conteste con el contenido de la resolución de INAPI, confirma el rechazo de la solicitud de patente, por carecer de nivel inventivo, conforme lo preceptuado en el artículo 35 de la ley 19.039.

En contra de esta sentencia no se presentó recurso de casación.

ROL TDPI N° 179-2016
JCGL-PFR-EBM

MAF
27-07-2017

ⁱ **Enantiomorph.** (2015). Encyclopædia Britannica. *Encyclopædia Britannica Ultimate Reference Suite*. Chicago: Encyclopædia Britannica.

ⁱⁱ **Racemate.** (2015). Encyclopædia Britannica. *Encyclopædia Britannica Ultimate Reference Suite*. Chicago: Encyclopædia Britannica.ⁱⁱ