

AVISO DE NOTIFICACION
CORREO CERTIFICADO



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

307

Radicación : 0-91389- -23-0 Fecha: 2008-12-24 09:15:14
Trámite : 2 PATENTES
Evento : 1 REGDEPOSITO
Actuación : 432 COMUNICACTOADM
Destinatario : ALICIA LLOREDA RICAURTE Folios 1

Señor (a) (es)
ALICIA LLOREDA RICAURTE
CALLE 72 NO.5-83 PISO 5
BOGOTA D.C.

Referencia RESOLUCION : 54659
Fecha : 23/12/2008
Expediente : 0-91389
Trámite : 2 PATENTES DE INVENCION
Evento : 1 REGISTRO/DEPOSITO/CONCESION/DEPOSITO
Actuación : 432 COMUNICACION ACTO ADMINISTRATIVO

Comendidamente le solicito presentarse a este Despacho ubicado en la Carrera 13 No. 27 - 00 Piso Quinto (5), de la ciudad de Bogotá D.C., dentro del término de cinco (5) días hábiles contados a partir del envío de la presente citación, en horario de 8:00 a.m. a 4:30 p.m. jornada continua, con el fin de notificarle personalmente el contenido de la resolución de la referencia proferida dentro del expediente tramitado con el número de radicación citado en el asunto.

De no hacerse presente en el término indicado anteriormente, la providencia en mención se notificará por edicto, el cual se fijará por el término de diez (10) días en el Centro de Documentación e Información.

Para su comodidad el texto completo de la resolución se encontrará disponible en la página web de la Entidad desde el día hábil siguiente al de su notificación, la cual podrá ser consultada desde un computador con acceso a Internet, en la página www.sic.gov.co, con el número de resolución a través de la opción servicios en línea bases de datos - otros servicios - consulta actos administrativos.

Secretaría General
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Al contestar favor indique el número de radicación consignado en el sticker

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Sede CAN: Cra 50 No. 26-55 Int 2 PBX: 3820840
Fax: 3 82 26 95 3 50 52 20. Línea 018000 910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

308

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 54659

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° 00 - 91389

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en el artículo 4, numeral 5 del decreto 2153 de 1992, y

CONSIDERANDO

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 29 de noviembre de 2000, bajo el número 00091389, se presentó la solicitud de patente de invención titulada: "COMBINACIONES FARMACÉUTICAS", contenida en el expediente de la referencia.

SEGUNDO: Que efectuado el examen de forma en cuanto a los requisitos que debe llenar la solicitud y cumplidas las exigencias legales, se ordenó publicar el extracto sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que con fundamento en el requerimiento de forma realizado, el solicitante mediante escrito radicado el 10 de julio de 2001, modifica el título de la invención a: "COMBINACIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN UN ANTAGONISTA DEL RECEPTOR P_{2T} Y OTRO AGENTE ANTI-TROMBÓTICO".

CUARTO: Que realizado el examen de patentabilidad se encontró que la invención no cumple con los requisitos establecidos. En consecuencia, con fundamento en lo dispuesto en los artículos 45 y 46 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se requirió al peticionario en dos oportunidades para que se pronunciara sobre las objeciones efectuadas a la solicitud.

QUINTO: Que mediante resolución 17244 del 29 de junio de 2006, se negó el privilegio de patente de invención para la solicitud, porque el interesado no dio respuesta al requerimiento de forma dentro del término previsto para tal efecto.

SEXTO: Que mediante escrito radicado el 3 de agosto de 2006, el solicitante interpone recurso de reposición en contra de la resolución 17244 del 29 de junio de 2006, argumentando que dicha respuesta fue dada estando dentro del término mediante memorial del 9 de junio de 2006.

SÉPTIMO: Que mediante resolución 23345 del 31 de agosto de 2006, se revocó la decisión contenida en la resolución 17244 del 29 de junio de 2006, disponiéndose dar trámite a la solicitud de patente de invención.

OCTAVO: Que el solicitante mediante escritos radicados el 9 de junio de 2006, 2 de abril y 17 de mayo de 2007 y el 27 de febrero de 2008, atendió oportunamente a los requerimientos formulados presentando aclaraciones. Adicionalmente, allega un

309

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 5 4 6 5 9

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° 00 - 91389

nuevo capítulo reivindicatorio, el cual se ajusta a las prescripciones establecidas en el artículo 34 de la mencionada Decisión 486.

NOVENO: Que según lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina se 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."

DÉCIMO: Que las reivindicaciones 1 a 4, contenidas en los folios 295 y 296 del expediente en estudio, además de no ser claras, no cumplen con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

1. Objeto de la invención

Según la descripción, la presente solicitud hace referencia a combinaciones farmacéuticas que comprenden un antagonista de los receptores P2T y otro agente antitrombótico. Lo anterior gracias al entendimiento de los mecanismos subyacentes de la trombosis que han conducido a una técnica de tratamiento anti-trombótico polifarmacológico que utiliza combinaciones apropiadas de agentes anti-agregantes plaquetarios, agentes anti-coagulantes y agentes fibrinolíticos.

En la actualidad la mayoría de los pacientes con infarto agudo del miocardio son tratados con agentes trombolíticos o mediante tratamiento quirúrgico como la angioplastia coronaria percutánea. Se ha demostrado que el uso de ambos métodos resulta en aumento del número de pacientes que logran un despeje arterio-coronario aceptable a los 90 minutos. Al mejorar el flujo en la arteria coronaria afectada, se presenta un mayor índice de sobrevivencia.

Los tratamientos con aspirina y heparina son apenas eficaces y las combinaciones existentes no han logrado una relación farmacodinámica de riesgo: beneficio óptimo. Recientemente se ha demostrado que los antagonistas de los receptores P2T ofrecen mejoras significativas frente a otros agentes anti-trombóticos existentes. Como es conocido, el receptor P2T se encuentra fundamentalmente involucrado en la mediación de la agregación/activación plaquetaria y al combinar un antagonista de los receptores P2T y otro agente antitrombótico se observan resultados más significativos frente a otros tratamientos anti-trombóticos.

Las reivindicaciones 1 a 4 se refieren a una formulación farmacéutica que comprende:

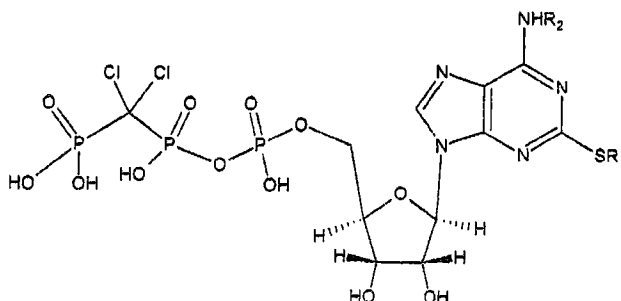
- a. Un antagonista de los receptores P2T de fórmula estructural (I):

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 5 4 6 5 9

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° 00 - 91389



Donde:

R1 es 3,3,3-trifluoropropil y R2 es 2-(metiltio)etil

O bien, R1 es propil y R2 es hidrógeno

O un derivado farmacéuticamente aceptable del antagonista del receptor P2T descrito antes (componente a), y

- b. Otro agente antitrombótico o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo (componente b) seleccionado de un grupo que consiste en: aspirina, clopidogrel, melagatrán, heparinas de bajo peso molecular y cualquier combinación de ellos, en una mezcla con un adyuvante, diluyente o vehículo portador farmacéuticamente aceptable.

2. No se cumple con el artículo 28

El artículo 28 de la Decisión 486 consagra que "la descripción deberá divulgar la invención de manera suficientemente clara y completa para su comprensión y para que una persona capacitada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla."

Sobre el particular, en el requerimiento de fondo le fue indicado al solicitante que en el sustento descriptivo no existía evidencia que demostrara la superioridad de la composición reivindicada con respecto a la combinación de activos:

- Compuesto inhibidor P2T de fórmula (I) con un agente antitrombótico como Aspirina.
- Compuesto inhibidor P2T de fórmula (I) con un agente antitrombótico como Clopidrogel.
- Compuesto inhibidor P2T de fórmula (I) con un agente antitrombótico como Melagatrán.
- Compuesto inhibidor P2T de fórmula (I) con un agente antitrombótico como Heparina.
- Compuesto inhibidor P2T de fórmula (I) con un agente antitrombótico como Heparinas de bajo peso molecular.

311

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

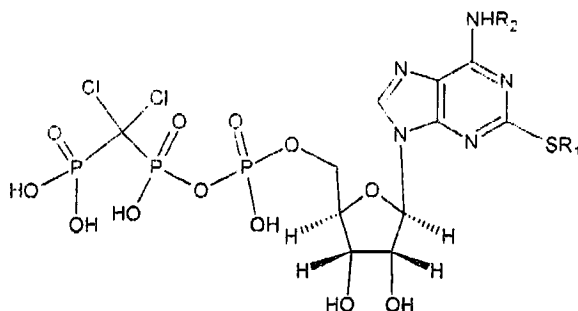
RESOLUCIÓN N° 54659

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° 00 - 91389

También se le indicó que no existía referencia a las diferencias y eventuales ventajas técnicas derivadas de la asociación de agentes activos.

Frente a ello, el solicitante mediante escrito radicado el 27 de febrero de 2008 indicó que en el ejemplo 1 se ilustraba la combinación del compuesto A (un inhibidor P2T) con aspirina y heparina no fraccionada, y que en el ejemplo 2 se observaba la combinación del compuesto A con clopidogrel. El compuesto A responde a la estructura química:



Sobre el particular es preciso señalar nuevamente, que no existe evidencia técnica que demuestre la superioridad de las combinaciones con respecto a la administración separada de los activos, máxime si se tiene en cuenta que se trata de sustancias ampliamente utilizadas en el tratamiento de enfermedades trombóticas. El solicitante no puede extrapolar el resultado de una combinación frente a otra por el simple hecho de que los agentes actúen como agentes antitrombóticos.

En repetidas oportunidades se ha señalado que si bien, los agentes presentan dicho efecto, las vías por las que actúan son diferentes y por ende el sitio blanco o de acción también lo es. Por ejemplo, el melagatrán es un inhibidor directo de trombina, la aspirina es un inhibidor de tromboxano, el clopidogrel es un antiagregante plaquetario y la heparina es un anticoagulante, es decir, si bien sus efectos farmacológicos tienden a generar trombólisis su mecanismo de acción difiere en gran medida.

Por tanto, a través de dos estudios sobre actividad combinada no puede concluirse la superioridad de todas las mezclas, dado que existe un amplísimo conocimiento previo en lo concerniente a los mecanismos de acción de las especies individuales que combinó el solicitante y que por obvias razones generan efectos terapéuticos sobre patologías asociadas a la formación de trombos y émbolos.

Por otra parte, el estudio experimental sobre la efectividad farmacológica de las combinaciones se presenta en términos de un resultado comparativo con respecto a la actividad de la solución salina administrada. Es decir, que con el resultado mostrado por la solución salina en cuanto a la conservación del efecto generado por la enzima tPA y mediante la valoración del flujo sanguíneo, la tasa de reperfusión y la

312

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 5 4 6 5 9

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° 00 - 91389

reoclusión, se pretende indicar la superioridad de las mezclas de agentes activos, cuando en realidad para precisar el efecto sinérgico y la superioridad en términos cuantitativos de la administración combinada de dos principios activos, es necesario comparar el efecto causado frente a su administración individual, separada e independiente de cada una de las especies, de tal manera que el investigador pueda establecer la disminución en la dosis requerida para causar el efecto terapéutico deseado y la superioridad terapéutica medida en ciertos parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos.

De otro lado, en el ejemplo 2 no se indica la administración de una única formulación farmacéutica que incluyera la combinación farmacológica del compuesto A + clopidogrel, por el contrario, de acuerdo con la redacción del ejemplo se indica que la administración de los fármacos se produce por vías independientes. El primero se administra por vía intravenosa en una concentración de 500µM y el segundo en dosis diaria por vía oral en sistemas sólidos tipo comprimidos que contenían 75mg según la referencia clopidogrel (Sanofi-Winthrop) del folio 20.

En este sentido, los ejemplos que acompañan la solicitud continúan demostrando la efectividad de un tratamiento terapéutico y no de una formulación farmacéutica que contenga la combinación farmacológica, situación por la cual, resulta evidente que no existe el sustento técnico para demostrar el salto tecnológico atribuido a la combinación de dos activos en un mismo sistema de entrega farmacéutico.

Por las razones expuestas, es claro que la presente solicitud carece de una divulgación clara y completa exigida en el artículo 28 de la Decisión 486, porque no existe una verdadera referencia a los antecedentes técnicos, a las diferencias y eventuales ventajas que se atribuyen a la combinación de especies cuya actividad es ampliamente reconocida en el estado de la técnica.

3. No se cumple el artículo 30

El artículo 30 de la Decisión 486 señala 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."

Como fue indicado en el requerimiento de fondo, tanto el componente a) como el componente b) de la composición se presentan en la forma del mecanismos de acción y la categoría farmacológica y terapéutica a la que pertenecen, es decir, como inhibidores P2T en el caso de los compuestos de la fórmula (I) y como agentes antitrombóticos. Así las cosas, la composición no parece tener un límite específico, ya que a esta categoría pertenecen tanto los compuestos que responden a la fórmula (I), como la aspirina, el clopidogrel, el megalatrán, la heparina y las heparinas de bajo peso molecular, es decir, una serie variada de sustancias que además se pueden

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 5 4 6 5 9

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° 00 - 91389

presentar combinadas en cualquier forma.

A estas sustancias y sus mezclas no se les puede atribuir la misma característica esencial o efecto sinérgico, por cuanto este efecto se predica específicamente de las especies combinadas y de las dosis requeridas, además no todas las combinaciones encuentran sustento en el aparte descriptivo de la solicitud.

En consecuencia, el capítulo reivindicatorio presenta falencias en la definición clara y precisa de la materia pretendida para protección, y por ende, no cumple con los requisitos del artículo 30 de la Decisión 486, por cuanto lo reivindicado continúa definiéndose en la forma de un resultado a alcanzar, es decir, como un efecto antitrombótico indistintamente de las especies que se combinen en la composición, para llegar a este resultado.

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 1 de diciembre de 1999, que corresponde a la fecha de prioridad invocada respecto de la solicitud SE 9904377-0. La fecha de prioridad fue tomada en cuenta para el estudio de patentabilidad, según obra a folios 297 y 300 del expediente en estudio.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos, anteriores a la fecha de prioridad y relacionados con la materia de solicitud en estudio:

No	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	W09616671	"New antithrombotic formulation process for its manufacturing and use thereof"	6 de junio de 1996
D2	Artículo 1	"A novel series of P2T purinoreceptor antagonists: definition of role of ADP in arterial thrombosis"	junio de 1995
D3	Artículo 2	"AR-C69931 Astrazeneca Sarat C chattaraj"	Vol. 1 No. 5 1999
D4	Artículo 3	"Biochemical and pharmacological properties of clopidogrel: a new ADP receptor antagonist"	Heart. J. Suppl A. 1999
D5	Artículo 5	"Antagonists of the platelet P2T receptor: a novel approach to antithrombotic therapy"	1999

314

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° **5 4 6 5 9**

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° 00 - 91389

5. Nivel inventivo

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."

El estado de la técnica, al tenor de lo dispuesto en el artículo 16 de la misma Decisión, comprende "todo lo que haya sido accesible al público, por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida."

A su vez, sobre este requisito el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina recientemente ha dicho:

"Con el requisito del nivel inventivo, lo que se pretende es dotar al examinador técnico de un elemento que le permita afirmar o no si a la invención objeto de estudio no se habría podido llegar a partir de los conocimientos técnicos que existían en ese momento dentro del estado de la técnica (...). En este punto conviene advertir que uno es el examen que realiza el técnico medio respecto de la novedad y otro el que se efectúa con respecto al nivel inventivo; si bien en uno y otro se utiliza como parámetro de referencia el 'estado de la técnica', en el primero, se coteja la invención con las 'anterioridades' existentes dentro de aquella, cada uno (sic) por separado, mientras que en el segundo (nivel inventivo) se exige que el técnico medio que realiza el examen debe partir del conocimiento general que él tiene sobre el estado de la técnica y realizar el cotejo comparativo con su apreciación de conjunto, determinado si con tales conocimientos técnicos existentes ha podido o no producirse tal invención."¹

Teniendo en cuenta lo anterior, y considerando los documentos encontrados en el estado de la técnica, las reivindicaciones presentadas carecen de nivel inventivo, por las razones que se exponen a continuación:

La materia reivindicada hace referencia a las combinaciones sinérgicas que se generan cuando se asocian los siguientes principios activos:

¹ Proceso 192 IP 2005.

315

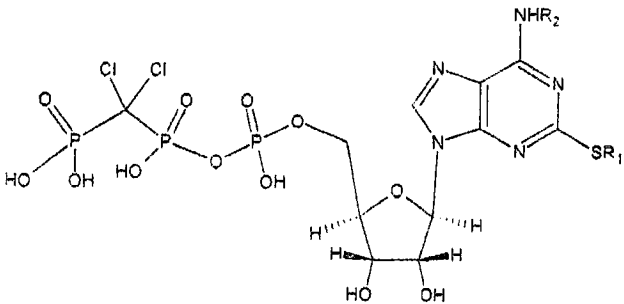
REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 54659

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° 00 - 91389

a) Un antagonista de los receptores P_{2T} de fórmula (I):



Donde:

R₁ es 3,3,3-trifluoropropil y R₂ es 2-(metiltio)etil
O bien, R₁ es propil y R₂ es hidrógeno
O un derivado farmacéuticamente aceptable del antagonista del receptor P_{2T} descrito antes (componente a), y

b) Otro agente antitrombótico o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo (componente b) seleccionado de un grupo que consiste en: aspirina, clopidogrel, melagatrán, heparinas de bajo peso molecular y cualquier combinación de ellos, en una mezcla con un adyuvante, diluyente o vehículo portador farmacéuticamente aceptable.

El solicitante presenta un nuevo pliego reivindicatorio en el que no solventa las objeciones trasladadas en el requerimiento de fondo, relacionada con la determinación de una característica esencial atribuible a una mezcla, porque continúa extrapolando los resultados de una mezcla a otra sin que se establezca el salto cualitativo que representa su administración combinada. Por tal razón, se reitera que el estudio se efectuó en torno a la formulación de agentes por categoría farmacológica y mecanismo de acción entre los agentes antitrombóticos (componente b) elegidos entre Aspirina, Clopidogrel, Melagatrán, Heparina y Heparinas de bajo peso molecular en asociación con análogos de ATP de estructura (I) (componente a).

Lo anterior, en atención a lo indicado por el solicitante sobre la característica esencial de la invención, es decir, el efecto sinérgico inesperado y sorprendente que se genera cuando se combina un agente anti-trombótico con un antagonista del receptor P_{2T} de fórmula (I).

El estado del arte más cercano a la materia reclamada hace referencia a los mecanismos de acción, mediante los cuales ciertos fármacos desarrollados en fechas previas a la presentación de la solicitud, actúan frente al control de enfermedades como la trombosis.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

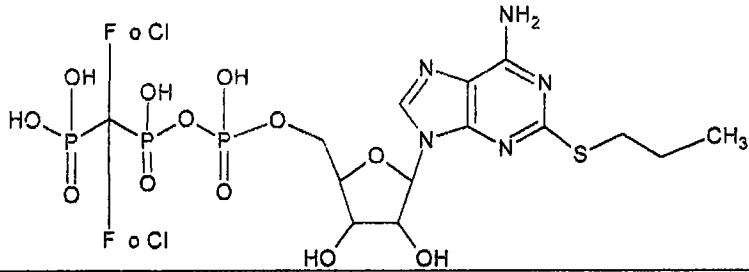
RESOLUCIÓN N° 5 4 6 5 9

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° 00 - 91389

En un primer acercamiento las publicaciones señalan cómo la agregación plaquetaria juega un papel fundamental en la homeóstasis y en la generación de la trombosis arterial. Es así como en enfermedades relacionadas directamente con la generación de trombos, por ejemplo la angina, el infarto del miocardio y la apoplejía, se utilizan medicamentos como la aspirina, un inductor de tromboxano sintetasa, enzima involucrada en la inhibición de la agregación plaquetaria, o como clopidogrel, lamifiban, ticlopidina, entre otros, que son capaces de inhibir la agregación de las plaquetas o de controlar la generación de precursores o mediadores del proceso endógeno.

Del estudio de las publicaciones fue posible extraer:

Anterioridad D1	La publicación D1 hace referencia a formulaciones de agentes anti-trombóticos que contienen: a) El inhibidor de trombina: HOOC-CH2-(R)-Cgl-Aze-Pab (Melagatrán) en combinación con uno o más agentes que aumentan la absorción u otros fármacos. La anterioridad en el folio 183 establece que es posible combinar este agente con agentes que permiten obtener un efecto positivo de índole sinérgico frente al tratamiento del tromboembolismo.
Anterioridad D2	La anterioridad D2 se refiere a una nueva serie de antagonistas del purinoreceptor P2T. Los purinoreceptores se encuentran en plaquetas y en los precursores celulares de las plaquetas (megacariocitos). A dichos receptores se une el ATP dada su función antagonista débil de la agregación plaquetaria inducida por ADP. Sin embargo el ATP es sólo un antagonista débil de la agregación inducida por ADP, por esta razón se han diseñado moléculas análogas de ATP que presentan afinidad por el purinoreceptor P2T. La actividad de estos compuestos se comparó con la del antagonista del receptor de fibrinógeno R0449883 (Lamifiban) y con el antagonista del receptor de glicoproteína GPIIb/IIIa GR144053, encontrando que la ventana de seguridad fue significativamente más pequeña que la de los compuestos de referencia y además se encontró que el compuesto FPL67085 antagonista del receptor de fibrinógeno, provee un efecto inhibitor de la generación de trombosis arterial superior en comparación con el generado por la aspirina. En la publicación se señalan las estructuras de los antagonistas P2T: FPL67085 y FPL66096 

317

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 5 4 6 5 9

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° 00 - 91389

Anterioridad D3	La anterioridad D3 hace referencia al compuesto AR-C69931, el cual es un análogo ATP, capaz de generar efectos anti-trombóticos y mayor tiempo de permanencia del sangrado. En la publicación se señala la necesidad de encontrar agentes anti-trombóticos efectivos para la prevención de síndromes de las arterias coronarias y se señala que las terapias anti-plaquetarias incluyen inhibidores de ciclo-oxigenasa (aspirina), Antagonistas del receptor tromboxano, agonistas del receptor de prostaciclina, antagonistas del receptor GPIIb/IIIa, tienopiridinas que se enlazan al receptor específico P2T y que aún no cuentan con un mecanismo de acción dilucidado (clopidogrel, ticlopidina) y antagonistas del receptor de trombina y hasta la fecha se han alcanzado resultados alentadores usando aspirina con agente anti-trombótico. Pero la aspirina sola presenta eficacia limitada porque tan sólo inhibe la agregación plaquetaria por inducción de tromboxano y otros compuestos como ticlopidina exhiben perfiles de efectividad desfavorables.
Anterioridad D4	La anterioridad D4 hace referencia a las propiedades bioquímicas y farmacológicas de clopidogrel, un antagonista de los receptores ADP. Su actividad inhibidora de la agregación plaquetaria se debe a la generación de un metabolito de alta permanencia que es generado durante la biotransformación ejercida por el citocromo P₄₅₀. Este metabolito es un antagonista de los receptores ADP asociados a las plaquetas. La terapia con clopidogrel inhibe la regulación que ejerce la adenilciclase que al fosforilar los residuos de tirosina, activa el complejo GPIIb/IIIa y se enlaza a fibrinógeno. La actividad antitrombótica de clopidogrel es mayor que la de aspirina y ticlopidina y además presenta un mejor perfil de tolerancia y seguridad. La misma anterioridad señala que el clopidogrel exhibe actividad anti-trombótica dosis dependiente y que su actividad es cinco veces mayor que la de ticlopidina y muy superior a la aspirina.
Anterioridad D4	De otro lado se señala que puede aumentarse el efecto de clopidogrel si se administra con un adyuvante con actividad antitrombótica. En particular se ha señalado su efecto superior cuando se administra con estreptoquinasa (activador del sistema fibrinolítico endógeno) en la prevención del infarto agudo del miocardio y este hecho ha sugerido que el uso concomitante de clopidogrel en una terapia trombolítica facilita la lisis de los coágulos, trombas y émbolos.
Anterioridad D5	La anterioridad D5 establece cómo se ha logrado aprovechar la actividad antagonista sobre el receptor plaquetario P2T en el manejo y diseño de terapias anti-trombóticas. Se señala que los receptores P2 se encuentran distribuidos en diferentes clases de tejidos, pero en especial el subtipo P2T se ha encontrado en plaquetas. Y establece, cómo se ha demostrado recientemente que los estímulos generados por ADP sobre las plaquetas encuentran como sitio blanco o de enlace tres clases distintas de receptores, los P2X1, P2Y1 Y los P2T y que las condiciones principales que generan cambios en la respuesta plaquetaria, en especial frente a la exposición al complejo glicoproteína IIb/IIIa (que se enlazan de manera cruzada a las plaquetas por la vía del

318

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 54659

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° 00 - 91389

	fibrinógeno) logran amplificar la respuesta plaquetaria porque además son capaces de liberar un gran número de sustancias y mediadores pro-agregación (incluyendo el Tromboxano A2, 5-HT y ADP).
--	--

De esta manera, si se conoce que dos sustancias farmacológicamente activas actúan por la misma vía o mecanismo de acción o que su sitio blanco o de acción se deriva del mismo proceso, se concluye con base en el estado del arte, que la combinación de activos genera un efecto farmacológico superior, máxime si las anterioridades ya señalaban los mecanismos farmacológicos y la farmacodinamia de los principios activos, esto es, la definición del rol que cumplen los antagonistas del purinoreceptor P2T en el tratamiento de la trombosis arterial y cómo actúan los receptores ADP en la inducción de la agregación plaquetaria, así como la actividad de la glicoproteína IIb/IIIa, el tromboxano, el fibrinógeno, entre otros.

Así, estas combinaciones no parecen conceder un efecto técnico inesperado, porque además de que los compuestos conservan la actividad farmacológica trombolítica junto con su mecanismo de acción, el estado de la técnica anticipaba el efecto superior, producto de las asociaciones de principios activos, a saber:

- a) Un inhibidor de glicoproteína GPIIa/IIIb con un fármaco trombolítico genera, beneficios y se comporta de manera sinérgica. (Ver anterioridad D1).
- b) La actividad de los antagonistas P2T es comparable con la del antagonista del receptor de fibrinógeno R0449883 (Lamifiban) y con el antagonista del receptor de glicoproteína GPIIb/IIIa GR144053, e incluso con la de aspirina. (Ver anterioridad D2).
- c) El compuesto AR-C69931, análogo ATP es capaz de generar efectos anti-trombóticos y es necesario buscar terapias alternativas dado que comúnmente la terapia antiplaquetaria se funda en la actividad de inhibidores de ciclo-oxigenasa (aspirina), antagonistas del receptor tromboxano, agonistas del receptor de prostaciclina, antagonistas del receptor GPIIb/IIIa o en el uso de clopidogrel y ticlopidina. (Ver anterioridad D3).
- d) El clopidogrel, un antagonista de los receptores ADP, puede aumentar su efecto si se administra con un adyuvante con actividad antitrombótica. Se ha señalado su efecto superior cuando se administra con estreptoquinasa en la prevención del infarto agudo del miocardio y este hecho ha sugerido que el uso concomitante de clopidogrel en una terapia trombolítica facilita la lisis de los coágulos, trombos y émbolos. (Ver anterioridad D4).
- e) Los estímulos generados por ADP sobre las plaquetas encuentran como sitio blanco o de enlace tres clases distintas de receptores, los P2X1, P2Y1 y los

319

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 5 4 6 5 9

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° 00 - 91389

P2T V las condiciones principales que generan cambios en la respuesta plaquetaria, en especial frente a la exposición al complejo glicoproteína IIb/IIIa (que se enlazan de manera cruzada a las plaquetas por la vía del fibrinógeno) logran amplificar la respuesta plaquetaria porque además son capaces de liberar un gran número de sustancias y mediadores pro-agregación (incluyendo el Tromboxano A2, 5-HT y ADP), (Ver anterioridad D5).

En este sentido, si se toman las enseñanzas de cada uno de los documentos y de manera independiente, es decir, D1 en sí mismo, D2 por sí solo y los demás D3, D4 y D5 en el mismo sentido, una persona con conocimientos medios en el área técnica derivaría fácilmente que la asociación de dos agentes antitrombóticos, en particular de un antagonista P2T (análogo ATP), con otro agente anti-trombótico o un derivado farmacéuticamente aceptable de éste, seleccionado entre agentes anti-plaquetarios, agentes anticoagulantes, agentes fibrinolíticos, entre los que pueden catalogarse: aspirina y clopidogrel, un antagonista de las GPIIb/IIIa, inhibidores directos de la trombina, precursores de inhibidores directos de la trombina, heparina, heparinas de bajo peso molecular, activador de plasminógenos tisulares y cualquier otra combinación de éstos, tal como lo reclama el solicitante en la reivindicación 1, se concluye que hacen parte del estado de la técnica.

Por otra parte, las enseñanzas que en su conjunto revelan documentos como D3 y D4 orientan claramente el camino para asociar cualquier agente capaz de generar lisis en los trombos, en especial el compuesto AR-C69931. Así mismo, D4 favorece la combinación de clopidogrel con cualquier agente capaz de generar efectos superiores en su capacidad de inhibir trombos y émbolos. Lo mismo ocurre si se combinan los documentos D2 con D3, o D4 con D5, o D1 con D5 porque se evidencian claramente los mecanismos asociados a la cascada de agregación plaquetaria.

En consecuencia, la justificación a la solución propuesta por el solicitante al problema persistente en el estado de la técnica y que se relaciona con la necesidad de encontrar un tratamiento antitrombótico más eficaz, no resulta inventiva porque muestra de manera clara y directa, a partir de las anticipaciones y acercamientos que sobre el tratamiento de la trombosis se encuentran en el estado de la técnica, que no reviste dificultad alguna combinar cualquiera de los activos relacionados en las cláusulas 1 a 4.

En este orden de ideas se puede concluir que la materia tal y como se reclama, no goza de nivel inventivo porque a los ojos de un experto medio en ciencias farmacéuticas, es una consecuencia clara del estado de la técnica y se presenta como un resultado a alcanzar.

320

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 54659

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° 00 - 91389

6. Respuesta a los argumentos del solicitante

El solicitante indica que "no existe en ninguno de los documentos citados (D1 a D5) elementos suficientes que sugieran o motiven a la persona versada en la materia a desarrollar una formulación que contenga un antagonista del receptor P2T y otro agente anti-trombótico (seleccionado de aspirina, clopidogrel, melagatrán, heparina, heparinas de bajo peso molecular o sus combinaciones)" (folio 285, líneas 18 a 23).

De acuerdo con este argumento, nada en los documentos mencionados anticipa o sugiere una formulación como la reivindicada en los folios 295 y 296 porque en ninguna de las publicaciones se precisan los componentes a) y b) tal cual aparecen en la cláusula 1. Sobre el particular vale la pena indicar, que esta Superintendencia no afectó la novedad de la materia reclamada por cuanto no encontró reportes que evidenciara identidad entre las combinaciones medicamentosas estudiadas y las reveladas por el estado del arte.

En dos de las tres oportunidades de examen, se indicó la falta de nivel inventivo de la materia reivindicada y se estableció que si bien existían diferencias entre los reportes del estado del arte y el objeto definido en el pliego reclamado, en las publicaciones existían claros indicios sobre la combinación de sustancias análogas.

Las publicaciones no sólo hacen referencia a ciertas sustancias estructuralmente semejantes sino también a los mecanismos de acción y a la posibilidad de suministrar terapia combinada para el tratamiento de enfermedades causadas por la formación de trombos y émbolos, pero mediante el señalamiento de los mecanismos de acción.

En la respuesta al requerimiento de fondo, el solicitante expresó que en ningún documento se establecía la posibilidad de combinar la sustancia AR-C69931 con algún agente antitrombótico en la misma composición farmacéutica. Sin embargo, en la publicación D3 se precisa que la terapia antiplaquetaria incluye una amplia serie de agentes como los inhibidores de ciclooxigenasa tipo aspirina y las tienopiridinas con actividad específica sobre receptor P2T-purinoreceptor con sustancias como clopidogrel y ticlopidina. Es decir, si bien no se establece de manera explícita la combinación del agente de fórmula (I) con un agente antitrombótico elegido entre aspirina, clopidogrel, megalatrán o heparina, claramente el documento D3 especifica la amplísima variedad de sustancias que pueden llegar a combinarse y utilizarse en la terapia antitrombótica pues especifica que las tienopiridinas moduladoras del receptor P2t pueden combinarse con agentes como clopidogrel y las tienopiridinas son análogas estructurales del compuesto de fórmula (I).

En el mismo sentido, el documento D4 determina que el clopidogrel es una sustancia que puede utilizarse de manera conjunta con otros agentes antitrombóticos como la

321

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 54659

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° 00 - 91389

estreptoquinasa, y sugiere que el uso concomitante con otros agentes puede generar resultados alentadores en cuanto a la lisis de los coágulos, trombos y émbolos.

Por otra parte, la evaluación de los diferentes mecanismos de acción de los agentes antitrombóticos y antiagregantes plaquetarios contemplados en cada uno de los documentos D1 a D5, constituyen evidencia de la derivación del objeto reivindicado a partir del estado del arte, porque en cada uno de los documentos de manera independiente se esbozan los diferentes mecanismos implicados en la cadena de la agregación plaquetaria. En especial, los documentos D3 y D4 van más allá pues indican la posibilidad de combinar agentes para el tratamiento de estos desórdenes. Es decir, si se utilizara su información de manera conjunta, D3 con D4 o D3 con D1 o D2, sería posible llegar a formular de manera concomitante dos agentes antitrombóticos o un agente antitrombótico con un inhibidor específico P2T.

En conclusión, si bien es cierto no se establece de manera explícita la combinación del compuesto 1 con los agentes antitrombóticos señalados, sí existe evidencia clara de las diferentes variantes que puede llegar a tomar el tratamiento dada la amplitud de mecanismos que convergen en la cascada de agregación plaquetaria.

Así las cosas, por los motivos expuestos y con fundamento en lo dispuesto en los artículos 18, 28 y 30 de la Decisión 486, se denegará la patente, toda vez que a pesar de la respuesta del interesado a la notificación de fondo, no cumple con los requisitos de patentabilidad exigidos en la ley.

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: Negar el privilegio de patente de invención a la creación denominada: "COMBINACIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN UN ANTAGONISTA DEL RECEPTOR P_{2T} Y OTRO AGENTE ANTI-TROMBÓTICO".

ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente a la doctora Alicia Lloreda Ricaute, en su calidad de apoderada de la sociedad Astrazeneca AB., o a quien haga sus veces, el contenido de la presente resolución, entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición ante el