

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 23451

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/10-152525

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en el artículo 3, numeral 26, del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 3 de diciembre de 2010, con el N° 10-152525-00000-0000, por la(s) sociedad(es) Boehringer Ingelheim International GmbH, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "COMBINACIÓN FARMACÉUTICA", que corresponde a la solicitud internacional PCT/EP2009/056891 del 4 de junio de 2009.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 628 del 20 de mayo de 2011, habiéndose presentado oposición por parte de la(s) sociedad(es) Laboratorio Franco Colombiano, Lafrancol S.A., la(s) cual(es) una vez fue(ron) estudiada(s) por el Despacho, no desvirtuó la patentabilidad del objeto en estudio como se analizará mas adelante.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 20110, notificado por fijación en lista el 6 de noviembre de 2012, se requirió a la 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

CUARTO: Que la solicitante mediante escrito radicado bajo el N° 10-152525-00006-0000 del 12 de marzo de 2013, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó nueva(s) reivindicación(es) 1 a 5 que remplace(n) las originalmente presentadas, atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo. Se aceptó el nuevo capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486. Asimismo, presenta modificación del título de la invención el cual quedará de la siguiente manera: "COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE EL COMPUESTO 3-Z-[1-(4-(N((4-METIL-PIPERAZIN-1-IL)-METILCARBONIL)-N-METIL-AMINO)-ANILINO)-1-FENIL-METILENO]-6-METOXICARBONIL-2-INDOLINONA Y EL COMPUESTO ÁCIDO N-[4-[2-(2-AMINO-4,7-DIHIDRO-4-OXO-1-H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-5-IL)ETIL]BENZOIL]-L-GLUTÁMICO".

QUINTO: 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."

Página 1 de 8

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 23451

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/10-152525

SEXTO: Que la(s) reivindicación(es) 1 a 5, no cumple(n) con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

6.1. Oposición presentada.

Afirma la sociedad opositora que no existe ninguna novedad ni nivel inventivo sobre las combinaciones reclamadas en esta solicitud y allega la monografía que presenta Merck Index del pemetexed, señalando que esta ostenta beneficios patentarios concedidos por la oficina Europea de patentes y por Estados Unidos de América. Concluye la sociedad opositora que no puede existir un beneficio patentario que reivindique composiciones y combinaciones farmacéuticas útiles en el tratamiento de enfermedades en la que está implicada la proliferación celular, la migración o apoptosis y que comprendan moléculas plenamente identificadas y utilizadas.

Frente a tales argumentos, la solicitante indica que para ser pertinentes en la evaluación de la novedad y el nivel inventivo de la presente invención, la parte opositora debería haber señalado apartes de los documentos más cercanos del estado del arte, donde se revele la composición acá reivindicada y sugerencia o enseñanzas clara para el técnico en la materia que lo llevarían a obtenerla. En el texto de la oposición, no se realiza un análisis claro que permita determinar con facilidad por qué el Merck Index afectaría la novedad y/o el nivel inventivo de la presente solicitud. En primer lugar no se indica cuál es el estado del arte más cercano y en segundo lugar, solamente se indican números de patentes o solicitudes de patentes que de acuerdo con la opositora mencionan uno de los componentes de la composición cuando esta incluye dos ingredientes activos. Adicionalmente, la opositora no ha demostrado por qué la presente solicitud podría derivarse de manera obvia a partir de las patentes señaladas que se refieren al pemetrexed y tampoco ha evaluado el efecto técnico de la misma.

En relación con los argumentos y documentos presentados por parte de la sociedad opositora, esta Superintendencia no encuentra información alguna que sugiera a la persona normalmente versada en la materia lograr las combinaciones de la presente solicitud. El documento Merck Index proporciona información general en relación con el compuesto pemetrexed la cual no es una enseñanza suficiente para establecer que las combinaciones reivindicadas objeto de la presente solicitud no sean nuevas o carezcan de altura inventiva.

En conclusión, los documentos presentados en la Oposición no desvirtúan la Novedad ni el Nivel Inventivo del objeto de esta solicitud; por lo cual no se considerarán dentro del Examen de Patentabilidad.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 23451

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/10-152525

6.2. Objeto de la invención.

La invención consiste en suministrar composiciones para tratar el cáncer que comprenden una combinación de 3-Z-[1-(4-(N((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona (nintedanib) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y el compuesto ácido N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1-H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-il)etil]benzoil]-L-glutámico (pemetrexed) o una sal farmacéuticamente aceptable.

6.3. Determinación del estado de la técnica.

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 6 de junio de 2008, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de cual se invoca prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró (encontraron) el (los) siguiente(s) documento(s) que anticipa(n) el objeto de esta solicitud

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2007/057397	Treatment of cancer	24/05/2007
D2	WO2007/071970	Combination therapy	28/06/2007

El documento D1¹ divulga composiciones que comprenden un inhibidor de la enzima tirosina quinasa que corresponde la sal monoetanosulfonato de 3-Z-[1-(4-(N((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona (pág. 15 líneas 14 a 18) en combinación con otro agente quimioterapéutico (pág. 17 líneas 24 a 31 y pág. 18, líneas 1 a 20).

El documento D2² enseña combinaciones que comprenden ácido N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1-H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-5-il)etil]benzoil]-L-glutámico conocido como pemetrexed junto con un agente anticancerígeno inhibidor de tirosina quinasa denominado AZD2171 (resumen; pág. 3 líneas 14 a 19).

6.4. Nivel inventivo.

Según lo dispuesto en el artículo 18 de la Decisión 486: *"Se considerará que una invención*

1[URL: [http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=4&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20070524&CC=WO&NR=2007057397A1&KC=A1)

DB=EPODOC&II=0&ND=4&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20070524&CC=WO&NR=2007057397A1&KC=A1

2[URL: [http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=2007071970A2&KC=A2&FT=D&ND=4&date=20070628&DB=EPODOC&locale=en_EP)

CC=WO&NR=2007071970A2&KC=A2&FT=D&ND=4&date=20070628&DB=EPODOC&locale=en_EP

Página 3 de 8

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 23451

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/10-152525

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, la composición farmacéutica reclamada en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 se refiere a: "*Composición farmacéutica*" (Ver página 12 del radicado N° 10-152525-00006-0000)

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 (los) documento(s) D1 y D2 que representa(n) el estado de la técnica:

Tabla 1

Características esenciales	D1	D2
Composición farmacéutica que comprende:	Composición farmacéutica que comprende:	Combinación que comprende:
3-Z-[1-(4-(N((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma	La sal monoetanosulfonato de 3-Z-[1-(4-(N((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona (pág. 15 líneas 14 a 16)	Un inhibidor de enzima quinasa como AZD2171 (pág. 3 líneas 14 a 19)
ácido N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1-H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)etil]benzoil]-L-glutámico o una sal farmacéuticamente aceptable (pemetrexed).	Un antimetabolito como un antifolato como el raltitrexed (pág. 18, líneas 5 a 9)	Pemetrexed que es la sal disódica del ácido N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1-H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)etil]benzoil]-L-glutámico (resumen, pág. 4 líneas 19 a 22)

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque, el documento D1 divulga una composición farmacéutica que comprende la sal monoetanosulfonato de 3-Z-[1-(4-(N((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona (pág. 15 líneas 14 a 16) en combinación con un antimetabolito tipo antifolato como el raltitrexed (pág. 18, líneas 5 a 9), el cual es un derivado del ácido L-glutámico, en donde dicha composición es útil en el tratamiento del cáncer y padecimientos relacionados.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 23451

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/10-152525

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el producto de D1 consiste en que la presente solicitud sustituye el raltitrexed por otro antifolato derivado del ácido L-glutámico denominado pemetrexed que corresponde a la sal disódica del ácido N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1-H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etil]benzoil]-L-glutámico.

Por su parte, el documento D2 enseña combinaciones que involucran un inhibidor de la enzima quinasa denominado AZD2171 (pág. 3 líneas 14 a 19) y pemetrexed (resumen, pág. 4 líneas 19 a 22), en donde dicha combinación se utiliza en el tratamiento de cáncer asociado con tirosinas quinasas.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el producto de D2 consiste en que en la presente solicitud el inhibidor de tirosina quinasa corresponde a la sal monoetanosulfonato de 3-Z-[1-(4-(N((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil-2-indolinona.

El efecto que logra el sustituir un antifolato como raltitrexed por otro derivado del ácido L-glutámico como pemetrexed consiste en lograr una combinación alternativa para el tratamiento del cáncer que comprende una indolinona útil como inhibidor de enzimas quinasas como lo es la sal monoetanosulfonato de 3-Z-[1-(4-(N((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxicarbonil -2-indolinona y un antifolato como pemetrexed. Por otra parte, los resultados de volumen de tumor presentados por el solicitante en la figura 1 no revelan un efecto inesperado o sorprendente ya que el gráfico evidencia tan solo un efecto aditivo que corresponde a la suma de los efectos individuales de cada activo. En consecuencia, la combinación reclamada corresponde a una adición de ciertos productos conocidos y la invención reivindicada es solo una adición de características.

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo modificar el la composición conocida en D1 para obtener una combinación de un inhibidor de enzimas quinasas y un antifolato alternativa?.

Sin embargo, la combinación de pemetrexed con un inhibidor de enzima quinasa para el tratamiento del cáncer, ya está divulgada en el documento D2 en donde el inhibidor de enzima quinasa es AZD2171 (pág. 3 líneas 14 a 19) que junto con el pemetrexed logran inhibir el crecimiento del tumor en una forma más acelerada en comparación con el efecto de cada fármaco por separado a las mismas dosis (pág. 21 líneas 29 a 31).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, interesada en desarrollar una formulación alternativa para el tratamiento acelerado del cáncer y padecimientos relacionados, se vería motivada a seleccionar como antifolato el pemetrexed divulgado en las composiciones de D2 para adicionarlo a la composición que comprende la sal monoetanosulfonato de 3-Z-[1-(4-(N((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-

Página 5 de 8

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 23451

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/10-152525

anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona de D1 y llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud, por lo cual se considera obvia. Por otra parte, el documento D2 también menciona el desarrollo de un kit que comprende un inhibidor de la enzima quinasa y un antifolato (pág. 8, líneas 9 a 22; reiv. 10).

En su respuesta al requerimiento emitido por esta Superintendencia, la solicitante argumenta que no hay como conectar D1 y D2 para llegar a la combinación de compuestos de la presente solicitud. El examinador incurrió en un análisis retrospectivo, ya que si él hubiera tenido noción de los planteamientos de la actual solicitud, nunca hubiera tenido la motivación de relacionar los documentos D1 y D2

Esta Superintendencia encuentra que contrario a lo indicado por la solicitante, si existe motivación en los documentos D1 y D2 para que la persona versada en la materia desarrolle una combinación de un antifolato con un inhibidor de la enzima quinasa y particularmente la combinación de la presente solicitud, ya que como se explicó en el estudio de nivel inventivo la anterioridad D1 divulga una composición farmacéutica que comprende la sal monoetanosulfonato de 3-Z-[1-(4-(N((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona (pág. 15 líneas 14 a 16), en combinación con un antimetabolito tipo antifolato como el raltitrexed (pág. 18, líneas 5 a 9). Por otra parte, el documento D2 divulga una combinación que comprende inhibidor de enzima quinasa el cual es AZD2171 (pág. 3 líneas 14 a 19) que junto con el pemetrexed logran inhibir el crecimiento del tumor en una forma más acelerada en comparación con el efecto de cada fármaco por separado a las mismas dosis (pág. 21 líneas 29 a 31). En consecuencia, al estar las anterioridades directamente relacionadas con el objeto de la presente solicitud, no se incurre en un análisis retrospectivo como lo indica el solicitante ya que el arte previo provee sugerencias que permiten a la persona del oficio normalmente versada en la materia llegar a la invención reivindicada.

Indica la solicitante que se administró una combinación de los dos compuestos, al cabo de 4 ciclos se suspendió el pemetrexed por causar fatiga en el paciente, continuando con el nintenedib por 3 años y luego de análisis no se evidenció recurrencia en la enfermedad. Agrega la solicitante que los resultados presentados en la pág. 16 de la descripción se evidencian efectos sinérgicos de la composición reivindicada.

En relación con los resultados descritos por el solicitante, esta Oficina encuentra que los mismos no sustentan el nivel inventivo de la presente solicitud porque el proceso de administración de los fármacos de manera concomitante y posteriormente la administración de solamente el nintenedib se refiere a un método de tratamiento; igualmente, no se indica que se haya administrado al paciente la composición farmacéutica objeto de la presente solicitud, ya

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 23451

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/10-152525

que podría tratarse de una administración secuencial de cada fármaco y por lo tanto la invención reivindicada es solamente una adición, yuxtaposición o asociación de ciertos productos que operan cada uno con su forma usual y los efectos técnicos son la suma de los de cada parte sin ninguna interrelación funcional entre las características técnicas combinadas, es decir, la invención reivindicada solo es una adición de características y por lo tanto no tienen nivel inventivo.

Con respecto a los resultados de la página 16 de la descripción estos no permiten evidenciar un efecto sinérgico de la composición reclamada ya que lo que se determinó fue la eficacia del compuesto A1 en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico y que no hubo evidencia de una diferencia de eficacia entre las dos dosificaciones del compuesto A1.

Argumenta la solicitante que se erró en el momento de señalar ambos documentos D1 y D2, los más cercanos a la invención y por ello se considera dicho análisis carente de veracidad y credibilidad con respecto a las conclusiones allí derivadas, por el hecho de no ser resultado de las normas que la misma institución establece.

Al respecto esta Superintendencia aclara que, en el examen de nivel inventivo se pueden combinar dos documentos del estado de la técnica, o diferentes ejemplos de realización o partes de un mismo documento, pero sólo si tal combinación fuese obvia para la persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente. El máximo número de documentos que puede combinarse para examinar nivel inventivo, es dos; sin embargo, el examinador podrá citar un tercer documento que divulgue los conocimientos generales sobre la materia e incluir la cita bibliográfica en el informe técnico como un pie de página. En consecuencia, esta oficina no cometió error alguno al combinar dos documentos como estado de la técnica cercano a la solicitud.

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

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Declarar infundada la oposición presentada por la(s) sociedad(es) Lafrancol S.A., de acuerdo con las razones expuestas en la parte considerativa de la presente Resolución.

ARTÍCULO SEGUNDO: Denegar la patente de invención a la creación titulada: "COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE EL COMPUESTO 3-Z-[1-(4-(N((4-METIL-PIPERAZIN-1-IL)-METILCARBONIL)-N-METIL-AMINO)-ANILINO)-1-FENIL-METILENO]-6-METOXICARBONIL-2-INDOLINONA Y EL COMPUESTO ÁCIDO N-[4-[2-(2-AMINO-4,7-

Página 7 de 8

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 23451

Por la cual se deniega una patente de invención

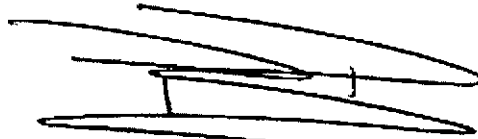
Rad. PCT/10-152525

DIHIDRO-4-OXO-1-H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-5-IL)ETIL]BENZOIL]-L-GLUTÁMICO".

ARTÍCULO TERCERO: Notificar el contenido de la presente resolución a la(s) sociedad(es) Boehringer Ingelheim International GmbH, y a la(s) sociedad(es) opositora(s) Laboratorio Franco Colombiano, Lafrancol S.A., entregándoles copia de la misma y advirtiéndoles que contra ellas 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 cinco (5) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE
Dada en Bogotá D.C., el 29 Abr 2013

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor(a)
LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ
cavelier@cavelier.com
clientes@cavelier.com

Doctor(a)
TITO NOÉ PARRA MURILLO
tparra@lafrancol.com
msalazar@lafrancol.com

Elaboró: Emilse Cano Urrego ✓
Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Roza ✓
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez ✓
Aprobó: Jose Luis Londoño Fernandez ✓