

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:27208

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/11-181070

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 26 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado ante esta Superintendencia el 29 de diciembre de 2011 con el N° 11-181070-00000-0000, por la sociedad(es) Boehringer Ingelheim International GmbH, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA PARA UN INHIBIDOR DE PROTEASA DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C”, que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2010/040734 del 01 de Julio de 2010.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 648 del 16 de julio de 2012, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 13255, notificado por fijación en lista el 30 de julio de 2013 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° 11-181070-00009-0000 del 05 de diciembre de 2013, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó nueva(s) reivindicación(es) 1 a 4 que reemplaza(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.

QUINTO: Que de acuerdo con el objeto estudiado se modifica el título de la invención en los siguientes términos: “COMPOSICIONES LÍQUIDAS OLEOSAS DEL COMPUESTO ACÍCLICO N-((CICLOPENTILOXI)CARBONIL)-3-METILVALIL-4-((8-BROMO-7-METOXI-2-(2-((2-METILPROPANOIL)AMINO)-1,3-TIAZOL-4-IL)QUINOLIN-4-IL)OXI)-N-(1-CARBOXYI-2-ETENILCICLOPROPILO)PROLINAMIDA INHIBIDOR DE LA SERINA PROTEASA NS3 DEL HCV”.

SEXTO: 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.*”

SÉPTIMO: Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 4,, no cumplen con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

7.1. Objeto de la invención.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

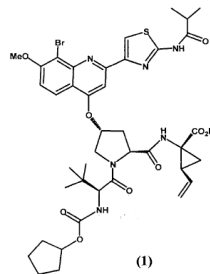
RESOLUCIÓN No:27208

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/11-181070

El problema técnico consiste en la necesidad de desarrollar una formulación del inhibidor de la proteasa serina NS3 del virus de la hepatitis C de fórmula (1) que presente biodisponibilidad mejorada.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una composición farmacéutica líquida que comprende: (a) 1 a 50% en peso de un compuesto de fórmula (1), (b) 20 a 70% en peso de uno o más lípidos seleccionados entre ácidos grasos mono, di o triglicéridos de cadena media o larga, ésteres de ácidos grasos de propilenglicol, ésteres de ácidos grasos de sorbitol, vitaminas insolubles en agua y mezclas de los mismos; y (c) hasta 70% en peso de uno o más tensioactivos hidrófilos farmacéuticamente aceptables seleccionados entre aceites vegetales polietoxilados, tocoferoles polietoxilados, ésteres de ácidos grasos de sorbitol polietoxilados, sales biliares, lecitina y mezclas de los mismos.



7.2. Determinación del estado de la técnica.

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 07 de julio de 2009, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de la cual se invoca prioridad.

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

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US2005267151	"Process for preparing acyclic HCV protease inhibitors"	01/Diciembre/2005
D2	US2003195228	"Pharmaceutical compositions for hepatitis C viral protease inhibitors"	16/Octubre/2003

El documento D1¹ divulga derivados de fórmula I con actividad para el tratamiento de infecciones por el virus de la hepatitis C (Pág. 1, Párr. [022]). El documento divulga específicamente el compuesto 1008 (Pág. 19, Tabla 1).

El documento D2² divulga composiciones farmacéuticas de compuestos macrocíclicos de fórmula (I), útiles como inhibidores de la serina proteasa NS3 del virus de la hepatitis C (Pág. 1, Párr. [0003]). El documento señala que una de las características estructurales de los

1 http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=worldwide.espacenet.com&II=1&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20051201&CC=US&NR=2005267151A1&KC=A1

2 http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=US&NR=2003195228A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20031016&DB=worldwide.espacenet.com&locale=en_EP

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:27208

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/11-181070

compuestos es la presencia de un grupo -COOH (C-terminal), el cual es responsable de la potencia, reversibilidad y especificidad frente a dicha proteasa NS3 (Pág. 1, Párr. [0014]); uno de los problemas asociados a este tipo de estructuras lipofílicas es la baja solubilidad en agua, lo cual genera una absorción incompleta o errática al ser administradas en formas sólidas o líquidas convencionales (Pág. 1, Párr. [0015]).

El documento D2 enseña que las composiciones presentan biodisponibilidad mejorada y comprenden un compuesto de fórmula (I), entre un 0.1 y 10% p/p de una amina o una mezcla de aminas, un aceite, uno o más solventes hidrofílicos, uno o más polímeros y uno o más surfactantes (Pág. 2, Párr. [0023] a Pág. 3, Párr. [0038]). Donde dicho aceite puede ser seleccionado entre mono-, di- o triglicéridos de cadena media o larga, aceites vegetales, vitaminas insolubles y ácidos grasos, preferiblemente mono-, di- o triglicéridos de ácidos caprílico, cáprico y mezclas de los mismos (Pág. 7, Párr. [0137]). Dicho solvente hidrofílico es seleccionado entre propilenglicol, polipropilenglicol, polietilenglicol (PEG 400), glicerol, etanol, dimetilisorbide, glicofurol, propilen-carbonato, dimetil-acetamida, agua o mezclas de los mismos en una proporción de hasta el 70% (Pág. 7, Párr. [0138]). Para ajustar la viscosidad o incrementar la estabilidad de la formulación se pueden emplear polímeros del tipo polietilenglicol, PVP, polivinilalcoholes, derivados de celulosa, poliacrilatos, polimetacrilatos, azúcares, polioles y mezclas de los mismos en una proporción de hasta el 50% (Pág. 7, Párr. [0139]). Dicho surfactante se selecciona entre vitamina E TPGS, aceite de castor polietoxilado o polietoxilados e hidrogenados, polisorbatos, polietilenglicol 6-oleato, estearatos de polioxietileno, glicéridos poliglicolizados, lauril sulfato de sodio y mezclas de los mismos en una proporción de hasta el 70%, preferiblemente entre el 20 y 50 p/p (Pág. 7, Párr. [0140-0141]).

Específicamente, el documento D2 enseña una formulación que comprende un compuesto de fórmula (I), trometamina 0.8%, etanol 9.5%, propilenglicol 11.2%, agua 1.6%, propilgalato 0.2%, capmul MCM (mezcla de mono y diacilglicerol (45-75: 20-50%) de ácido caprílico/cáprico 50-90:10-50%) y Cremophor (EL) (glicerol polietilenglicol-ricinoleato - polioxil 35 aceite de ricino-) (Pág. 21, Párr. [0275]).

7.3. 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”.*

En el presente caso, la composición reclamada en la solicitud no tienen nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 se refiere a: *“Una composición farmacéutica líquida que comprende: (a) 1 a 50% en peso de un compuesto de fórmula (1), (b) 20 a 70% en peso de uno o más lípidos seleccionados entre ácidos grasos mono, di o triglicéridos de cadena media o larga, ésteres de ácidos grasos de propilenglicol, ésteres de ácidos grasos de sorbitol, vitaminas insolubles en agua y mezclas de los mismos; y (c) hasta 70% en peso de uno o más tensioactivos hidrófilos farmacéuticamente aceptables seleccionados entre aceites vegetales polietoxilados, tocoferoles polietoxilados, ésteres de ácidos grasos de sorbitol polietoxilados, sales biliares, lecitina y mezclas de los mismos”.* Ver (Pág. 11, Rad N°

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:27208

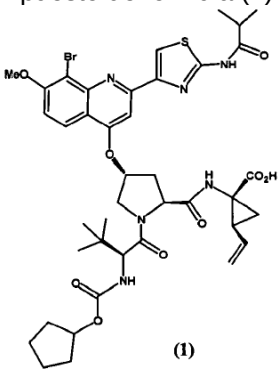
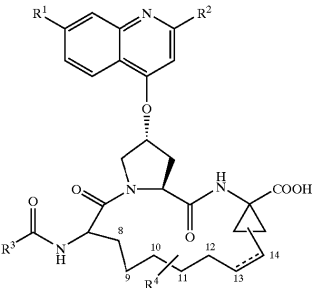
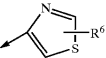
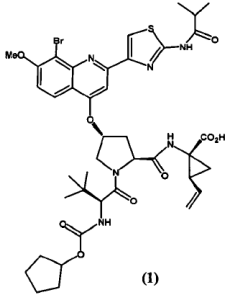
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/11-181070

11-181070-00009-0000).

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	D2	D1
Composición farmacéutica líquida que comprende	Composición farmacéutica que comprende:	Un compuesto de formula (1) con actividad para el tratamiento de infecciones por el virus de la hepatitis C (Pág. 1, Párr. [022])
(a) 1 a 50% en peso de un compuesto de fórmula (1):  (I)	Un inhibidor de la proteasa serina NS3 del virus de la hepatitis C de fórmula:  Donde R³ es cicloalquilo  R² es R¹ es OMe (Pág. 17 Compuesto 809)	 (I) (Pág. 19, Tabla 1 compuesto 1008) N-((ciclopentiloxi)carbonil)-3-metilvalil-4-((8-bromo-7-metoxi-2-(2-((2-metilpropanoil)amino)-1,3-tiazol-4-il)quinolin-4-il)oxi)-N-(1-carboxi-2-etenilciclopropil)prolinamida (BI201335)
(b) 20 a 70% en peso de uno o más lípidos seleccionados entre ácidos grasos mono, di o triglicéridos de cadena media o larga, ésteres de ácidos grasos de propilenglicol, ésteres de ácidos grasos de sorbitol, vitaminas insolubles en agua y mezclas de los mismos; y	Un aceite (Pág. 2, Párr. [0023] a Pág. 3, Párr. [0038]) seleccionado de mono-, di- o triglicéridos de cadena media o larga, aceites vegetales, vitaminas insolubles y ácidos grasos, preferiblemente mono-, di- o triglicéridos de ácidos caprílico, cáprico y mezclas de los mismos (Pág. 7, Párr. [0137]).	
(c) hasta 70% en peso de uno o más tensioactivos hidrófilos farmacéuticamente aceptables seleccionados entre aceites vegetales polietoxilados, tocoferoles polietoxilados, ésteres de ácidos grasos de sorbitol	uno o más surfactantes (Pág. 2, Párr. [0023] a Pág. 3, Párr. [0038]) seleccionado de vitamina E TPGS, aceite de castor polietoxilado o aceites polietoxilados e hidrogenados, polisorbatos, PEGlicol 6-oleato, estearatos de polioxietileno,	

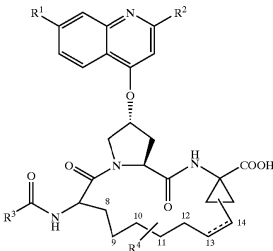
REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:27208
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/11-181070

Características esenciales	D2	D1
polietoxilados, sales biliares, lecitina y mezclas de los mismos.	glicéridos poliglicolizados, lauril-sulfato de sodio y mezclas de los mismos en una proporción de hasta el 70%, preferiblemente entre el 20 y 50 p/p (Pág. 7, Párr. [0140-0141]).	

Como se dijo anteriormente, el documento D2 es considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de la proteasa serina NS3 del virus de la hepatitis C denominado Ciluprevir y de fórmula (BILN2061) (Pág. 17, Compuesto 809):



El documento D2 también hace referencia a las composiciones farmacéuticas que comprenden un aceite (Pág. 2, Párr. [0023] a Pág. 3, Párr. [0038]) seleccionado entre mono-, di- o triglicéridos de cadena media o larga, aceites vegetales, vitaminas insolubles y ácidos grasos, preferiblemente mono-, di- o triglicéridos de ácidos caprílico, cáprico y mezclas de los mismos (Pág. 7, Párr. [0137]); uno o más surfactantes (Pág. 2, Párr. [0023] a Pág. 3, Párr. [0038]) seleccionados entre vitamina E TPGS, aceite de castor polietoxilado o polietoxilados e hidrogenados, polisorbatos, PEGlicol 6-oleato, estearatos de polioxietileno, glicéridos poliglicolizados, lauril-sulfato de sodio y mezclas de los mismos, en una proporción de hasta el 70%, preferiblemente entre el 20 y 50 p/p (Pág. 7, Párr. [0140-0141]), opcionalmente uno o más solventes hidrofílicos y uno o más polímeros (Pág. 2, Párr. [0023] a Pág. 3, Párr. [0038]).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1, y la composición divulgada en el documento D2 consiste en que la composición reivindicada incorpora específicamente el inhibidor de la proteasa serina NS3 del virus de la hepatitis C de fórmula (1), mientras que en el documento D2 se divulgan composiciones del análogo cíclico ciluprevir y por otra parte adiciona una amina farmacéuticamente aceptable.

El efecto técnico que causa incluir la forma acíclica del compuesto activo en las composiciones farmacéuticas consiste en el aumento de la biodisponibilidad.

El problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo incrementar la biodisponibilidad del inhibidor de la serina proteasa NS3 del virus de la hepatitis C.

Sin embargo, el documento D1 enseña el compuesto de formula (1) con actividad para el tratamiento de infecciones causadas por el virus de la hepatitis C (Pág. 1, Párr. [022]), específicamente el documento divulga el compuesto 1008 (Pág. 19, Tabla 1) que corresponde al análogo acíclico de ciluprevir.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:27208
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/11-181070

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia contaba con la sugerencia o motivación razonable para anticipar el problema de la baja biodisponibilidad y de solucionarlo tal y como lo indica la solicitud mediante el diseño de formulaciones líquidas que comprenden un inhibidor de la serina proteasa viral NS3 de HCV, como Ciluprevir, mediante la selección de excipientes de tipo lipídico como mono-, di- o triglicéridos de cadena media o larga, vitamina E TPGS y tensioactivos como aceite de castor polietoxilado o aceites polietoxilados e hidrogenados o polisorbatos como lo divulga el documento D2 y de intercambiar el activo por su forma acíclica como lo divulga el documento D1, por lo cual, la reivindicación 1 y las modalidades específicas de la reivindicación 4 se consideran obvias y sin nivel inventivo.

Puesto que las reivindicaciones dependientes (2) no presentan elementos adicionales que hagan inventiva la composición de la reivindicación 1 se considera que dicha reivindicación tampoco es inventiva.

En el presente caso, las composiciones reclamadas en la solicitud no tienen nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 3 se refiere a: *“Una composición farmacéutica líquida que comprende: (a) 1 a 50% en peso de un compuesto de fórmula (1), (b) 20 a 70% en peso de uno o más lípidos seleccionados entre ácidos grasos mono, di o triglicéridos de cadena media o larga, ésteres de ácidos grasos de propilenglicol, ésteres de ácidos grasos de sorbitol, vitaminas insolubles en agua y mezclas de los mismos; y (c) hasta 70% en peso de uno o más tensioactivos hidrófilos farmacéuticamente aceptables seleccionados entre aceites vegetales polietoxilados, tocoferoles polietoxilados, ésteres de ácidos grasos de sorbitol polietoxiados, sales biliares, lecitina y mezclas de los mismos, que comprende además hasta un 30% en peso de un disolvente hidrófilo farmacéuticamente aceptable seleccionado entre propilenglicol, polipropilenglicol, polietilenglicol, glicerol, etanol, dimetilisorbida, glicofurol, carbonato de propileno, dimetilacetamida, agua o sus mezclas”.* (Ver Pág. 11, Rad. N° 11-181070-00009-0000).

La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 3 y las reveladas en el (los) documento(s) D1 y D2 que representa(n) el estado de la técnica:

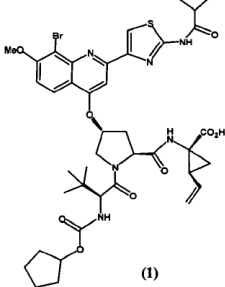
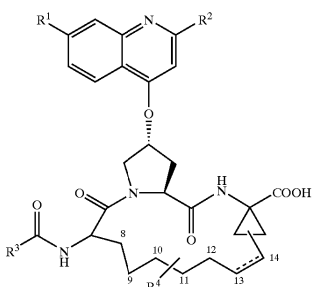
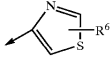
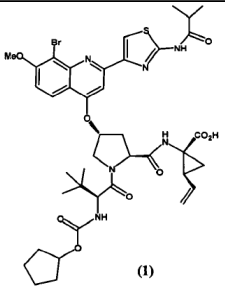
Tabla 2.

Características esenciales	D2	D1
Composición farmacéutica líquida que comprende	Composición farmacéutica que comprende:	Un compuesto de formula (1) con actividad para el tratamiento de infecciones por el virus de la hepatitis C (Pág. 1, Párr. [022])

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:27208
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/11-181070

Características esenciales	D2	D1
(a) 1 a 50% en peso de un compuesto de fórmula (1):  (I)	Un compuesto inhibidor de la proteasa serina NS3 del virus de la hepatitis C de fórmula:  Donde R³ es cicloalquilo R² es  R¹ es OMe (Pág. 17 Compuesto 809) (BILN2061, Ciluprevir)	 (I) (Pág. 19, Tabla 1 compuesto 1008) N-((ciclopentiloxi)carbonil)-3-metilvalil-4-((8-bromo-7-metoxi-2-(2-((2-metilpropanoil)amino)-1,3-tiazol-4-il)quinolin-4-il)oxi)-N-(1-carboxi-2-etenilciclopropil)prolinamida (BI201335)
(b) 20 a 70% en peso de uno o más lípidos seleccionados entre ácidos grasos mono, di o triglicéridos de cadena media o larga, ésteres de ácidos grasos de propilenglicol, ésteres de ácidos grasos de sorbitol, vitaminas insolubles en agua y mezclas de los mismos; y	Un aceite (Pág. 2, Párr. [0023] a Pág. 3, Párr. [0038]) seleccionado de mono-, di- o triglicéridos de cadena media o larga, aceites vegetales, vitaminas insolubles y ácidos grasos, preferiblemente mono-, di- o triglicéridos de ácidos caprílico, cáprico y mezclas de los mismos (Pág. 7, Párr. [0137]).	
(c) hasta 70% en peso de uno o más tensioactivos hidrófilos farmacéuticamente aceptables seleccionados entre aceites vegetales polietoxilados, tocoferoles polietoxilados, ésteres de ácidos grasos de sorbitol polietoxilados, sales biliares, lecitina y mezclas de los mismos.	uno o más surfactantes (Pág. 2, Párr. [0023] a Pág. 3, Párr. [0038]) seleccionado de vitamina E TPGS, aceite de castor polietoxilado o aceites polietoxilados e hidrogenados, polisorbatos, PEGlicol 6-oleato, estearatos de polioxietileno, glicéridos poliglicolizados, lauril-sulfato de sodio y mezclas de los mismos en una proporción de hasta el 70%, preferiblemente entre el 20 y 50 p/p (Pág. 7, Párr. [0140-0141]).	
(d) hasta un 30% en peso de un disolvente hidrófilo farmacéuticamente aceptable seleccionado entre propilenglicol, polipropilenglicol, polietilenglicol, glicerol, etanol, dimetilisorbida, glicofurol, carbonato de propileno, dimetilacetamida, agua o sus mezclas	Una amina o una mezcla de aminas, opcionalmente uno o más solventes hidrofílicos y uno o más polímeros (Pág. 2, Párr. [0023] a Pág. 3, Párr. [0038]).	

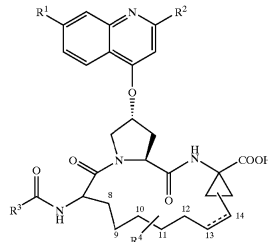
REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:27208

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/11-181070

Como se dijo anteriormente, el documento D2 es considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 3 porque divulga una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de la proteasa serina NS3 del virus de la hepatitis C denominado Ciluprevir y de fórmula (BILN2061) (Pág. 17, Compuesto 809):



El documento D2 también hace referencia a las composiciones farmacéuticas que comprenden un aceite (Pág. 2, Párr. [0023] a Pág. 3, Párr. [0038]) seleccionado entre mono-, di- o triglicéridos de cadena media o larga, aceites vegetales, vitaminas insolubles y ácidos grasos, preferiblemente mono-, di- o triglicéridos de ácidos caprílico, cáprico y mezclas de los mismos (Pág. 7, Párr. [0137]); uno o más surfactantes (Pág. 2, Párr. [0023] a Pág. 3, Párr. [0038]) seleccionados entre vitamina E TPGS, aceite de castor polietoxilado o polietoxilados e hidrogenados, polisorbatos, PEGlicol 6-oleato, estearatos de polioxietileno, glicéridos poliglicolizados, lauril-sulfato de sodio y mezclas de los mismos, en una proporción de hasta el 70%, preferiblemente entre el 20 y 50 p/p (Pág. 7, Párr. [0140-0141]), opcionalmente uno o más solventes hidrofílicos y uno o más polímeros (Pág. 2, Párr. [0023] a Pág. 3, Párr. [0038]).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 3, y la composición divulgada en el documento D2 consiste en que la composición reivindicada incorpora específicamente el inhibidor de la proteasa serina NS3 del virus de la hepatitis C de fórmula (1), mientras que en el documento D2 se divulgan composiciones del análogo cíclico ciluprevir y por otra parte adiciona una amina farmacéuticamente aceptable.

El efecto técnico que causa incluir la forma acíclica del compuesto activo y la selección de excipientes en las composiciones farmacéuticas consiste en el aumento de la biodisponibilidad.

El problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo incrementar la biodisponibilidad del inhibidor acíclico de la serina proteasa NS3 del virus de la hepatitis C.

Sin embargo, el documento D1 enseña el compuesto de formula (1) con actividad para el tratamiento de infecciones causadas por el virus de la hepatitis C (Pág. 1, Párr. [022]), específicamente el documento divulga el compuesto 1008 (Pág. 19, Tabla 1) que corresponde al análogo acíclico de ciluprevir.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia contaba con la sugerencia o motivación razonable para anticipar el problema de la baja biodisponibilidad y de solucionarlo tal y como lo indica la solicitud, mediante el diseño de formulaciones líquidas que comprendan un inhibidor de la serina proteasa viral NS3 de HCV, como Ciluprevir, mediante la selección de excipientes de tipo lipídico como mono-, di- o triglicéridos de cadena media o larga, vitamina E TPGS y tensioactivos como aceite de castor polietoxilado o

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:27208

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/11-181070

aceites polietoxilados e hidrogenados o bien de polisorbatos como lo divulga el documento D2 y de intercambiar el activo por su forma acíclica como lo divulga el documento D1, por lo cual, la reivindicación 1 y las modalidades específicas de la reivindicación 4 se consideran obvias y sin nivel inventivo.

Por otra parte, la persona versada en la materia contaba con la información suficiente acerca de la actividad farmacológica del compuesto (14) que corresponde al compuesto de fórmula 1 de la reivindicación 1 y que es análogo acíclico de ciluprevir (BILN 2061) (1). De acuerdo con la información que reportan *Sheng y colaboradores* en el artículo: “*Discovery of novel phosphonate derivatives as hepatitis C virus NS3 protease inhibitors*”³, específicamente en lo que corresponde a la actividad *in vitro* (Pág. 3455 Col. 1) y a la posibilidad de modificar el grupo carboxilo (compuesto 14) por grupos fosfonato en los compuestos antivirales acíclicos, es posible mejorar la absorción de los compuestos como consecuencia de las modificaciones estructurales, por lo que existía información suficiente para incluir un compuesto acíclico con base en los resultados sobre la actividad biológica y biodisponibilidad, según los datos de los ensayos realizados en perros y ratas (Pág. 3456, Col 2).

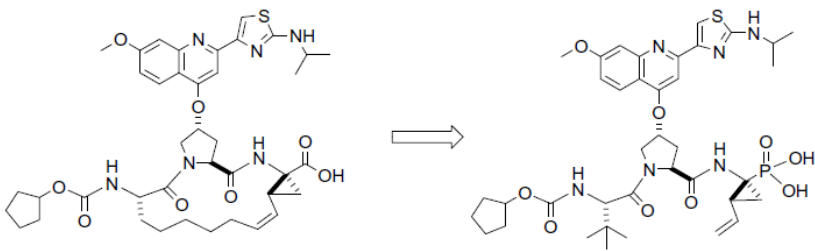
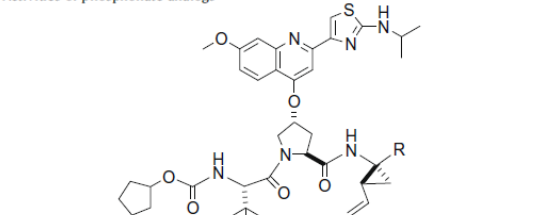


Table 1
Activities of phosphonate analogs



Compounds	R	IC ₅₀ ^a	EC ₅₀ ^a	CC ₅₀ ^b
14	CO ₂ H	3	6	>50,000
2	PO(OH) ₂	0.9	92	>50,000
13	PO(OH)(OEt)	7	360	>50,000
15	PO(OH)(OTFE)	6	48	>50,000

^a All values are given in nM.
^b Cytotoxicity was measured in Huh-7 cells.

En este orden de ideas es posible concluir que en el estado de la técnica existía la sugerencia o motivación razonable para diseñar composiciones de agentes antivirales sobre la base de los hallazgos en el comportamiento farmacocinético y farmacodinámico de compuestos como ciluprevir y conociendo la composición cuali-cuantitativa del sistema de formulación que ya se había ensayado para el caso de formulaciones líquidas de tipo SEDDS en el que se combina un sistema cosolvente más compuestos emulsificantes, como se reporta en el documento D2 (Formulación #3, compuesto #822 que incluye un sistema cosolvente, propil galato, Capmul MCM y Cremophor EL, Pág. 21, [Párr. 0275]), y aplicando

3 Sheng, Christopher, et al. Discovery of novel phosphonate derivatives as hepatitis C virus NS3 protease inhibitors. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 19 (2009) 3453-3457. Disponible en línea 9 Mayo 2009.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:27208

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/11-181070

lo conocido para el caso de los análogos acíclicos como se reporta en el documento D1, específicamente su actividad sobre la serina proteasa NS3 del virus HCV. Por lo anterior, las composiciones definidas en las reivindicaciones 3 y 4 se consideran obvias y por lo tanto sin nivel inventivo.

La solicitante argumenta que no existe sugerencia o motivación alguna en D1 o D2 que lleve directamente a una persona medianamente versada en la materia a desarrollar específicamente las composiciones de la invención y mucho menos que las composiciones presenten los atributos de biodisponibilidad, estabilidad y facilidad de fabricación. Asimismo señala que siguiendo las enseñanzas de D1 y D2 la composición tendría que incluir una amina farmacéuticamente aceptable, lo cual, es diferente a la composición de la invención. Y agrega la solicitante un resumen de los parámetros farmacocinéticos del compuesto 1 en un ensayo realizado en perros Beagle (n= 6) después de la administración oral de la sal sódica del compuesto (1) en cinco formulaciones diferentes y los hallazgos en el tema de estabilidad química y física de la forma de dosificación cuando se sometió a almacenamiento ICH (25°C/60%HR), así como la facilidad de fabricación.

Al respecto este Despacho se permite señalar en primer lugar que el estudio de nivel inventivo se realizó sobre la base de las enseñanzas que en conjunto divulgan los documentos D1 y D2, específicamente en lo que respecta a que el documento D2 enseña los elementos esenciales de un sistema de entrega tipo líquido oleoso como en el que se formula el compuesto (1) cuya única diferencia estriba en la eliminación de la Trometamina, y frente a las enseñanzas del documento D1 en cuanto a que el compuesto (1) es un análogo acíclico inhibidor de serina proteasa NS3 de HCV para el que existe actividad farmacológica probada.

En segundo lugar, es necesario precisar que el sistema SEDDS divulgado en el documento D2 para el caso del compuesto #822 y que fue ejemplificado en las formulaciones 3 – 6, busca incluir en la formulación un sistema cosolvente compuesto por trometamina, propilenglicol, etanol y agua, equivalente al que se usa para el caso de las formulaciones específicas reclamadas en la reivindicación 4, literal d) de las modalidades A, B, C y D, en el que se incluye un disolvente hidrófilo seleccionado entre: propilenglicol, polietilenglicol, etanol, agua y mezclas de los mismos. Por otra parte, en el mismo documento se menciona que el compuesto #822 administrado a Monos Rhesus en una formulación SEDDS (Formulación #3 que incluye sistema cosolvente, propil galato, Capmul MCM y Cremophor EL, Pág. 21, [Párr. 0275]) presenta una biodisponibilidad 20 veces mayor a la biodisponibilidad de una formulación tipo suspensión con CMC/Tween (Tabla 1. Parámetros farmacocinéticos compuesto #822 administrado a monos Rhesus en dosis oral de 40mg/kg, Pág. 23, Párrs. [0307 y 0308]). En consecuencia, la persona versada en la materia conocía el efecto que causa la adición de un sistema cosolvente + emulsificante sobre el incremento en la biodisponibilidad aplicándolo a compuestos estructuralmente cercanos, con actividad como inhibidores sobre serina proteasa viral de HCV como lo enseña el documento D2 y de utilizar esta misma estrategia para solucionar los problemas de absorción y biodisponibilidad del compuesto acíclico, análogo de ciluprevir que divulga el documento D1, razón por la cual se considera que los argumentos de la solicitante no son persuasivos.

En conclusión, teniendo en cuenta que los argumentos de la solicitante no desvirtúan de

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:27208

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/11-181070

manera alguna las objeciones a la patentabilidad ya sustentadas, el Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada: "COMPOSICIONES LÍQUIDAS OLEOSAS DEL COMPUESTO ACÍCLICO N-((CICLOPENTILOXI)CARBONIL)-3-METILVALIL-4-((8-BROMO-7-METOXI-2-(2-(2-METILPROPANOIL)AMINO)-1,3-TIAZOL-4-IL)QUINOLIN-4-IL)OXI)-N-(1-CARBOXY-2-ETENILCICLOPROPIL)PROLINAMIDA INHIBIDOR DE LA SERINA PROTEASA NS3 DEL HCV".

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a la(s) sociedad(es) solicitante Boehringer Ingelheim International GmbH, advirtiéndole(s) 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 cinco (5) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 29 Abr 2014

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor(a)

CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA, office@olartemoure.com

Elaboró: John Fredy Hernandez Montaño
Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Roza
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez
Aprobó: Jose Luis Salazar Lopez