

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:67248

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/11-181070

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

En ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en el numeral 34 del artículo 3 del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO

PRIMERO: Que mediante Resolución No. 27208 del 29 de abril de 2014, la Superintendencia de Industria y Comercio denegó patente de invención a la creación denominada: “COMPOSICIONES LÍQUIDAS OLEOSAS DEL COMPUESTO ACÍCLICO N-((CICLOPENTIOXI)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 INHIBIDOR DE LA SERINA PROTEASA NS3 DEL HCV”, con fundamento en el artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, al estimar que la invención en estudio no cumplió con el requisito de nivel inventivo.

SEGUNDO: Que mediante escrito radicado en esta Entidad el 13 de junio de 2014 con el No. 11-181070-00012-0000, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, la sociedad BOHERINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, interpuso recurso de reposición contra la citada Resolución, con fundamento en los argumentos que a continuación se sintetizan:

El recurrente manifiesta respecto del documento D1: *“...describe 55 compuestos diferentes como se encuentra en la tablas 1 y 2, sin ninguna sugerencia en particular que demuestre preferencia alguna por el compuesto 1008 (...) de ninguna manera la persona medianamente versada en la materia escogería específicamente el compuesto 1008, dentro de las 54 posibilidades restantes...”*

En cuanto al documento D2, señala que *“...las formulaciones más relevantes que describe dicho documento son las formulaciones 4 y 6A (en donde el ingrediente activo es diferente al de la presente invención) (...) fueron evaluadas (...) y los resultados de dicho estudio en comparación con los ensayos in vivo de la presente invención, muestran de forma evidente la superioridad de las formulaciones de las formulaciones de la presente invención versus las formulaciones de D2 (...) los valores de Cmax y AUC para las formulaciones de la presente invención son aproximadamente 5 veces mayores en ambos casos que los de D2, lo que demuestra que en dosis similares de agente activo las formulaciones de la presente proporcionan una mayor absorción (...) D2 se refiere a composiciones que comprenden inhibidores de VHC macrocíclicos de fórmula (I), en adición con una amina farmacéuticamente aceptable y excipientes...”*

Asimismo, se refiere al efecto técnico de la invención *“la presente invención proporciona formulaciones de cápsula de gelatina blanda rellena de líquido, cuyos*

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:67248

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/11-181070

atributos incluyen la biodisponibilidad (...) estabilidad (...) y facilidad de fabricación (...) lo cual sin duda corresponde con efectos sorprendentes e inesperados, no previsibles a partir del arte previo citado por el Examinador...

Con base en los anterior la recurrente afirma que “...si la persona del oficio normalmente versada en la materia hubiera estado motivada a combinar D1 y D2 con una probabilidad razonable de éxito, está examinando el estado de la técnica con el beneficio del conocimiento ofrecido por la invención reivindicada e intentando demostrar teóricamente el modo en que se podría llegar a ella, a partir de algo conocido, a través de una serie de etapas aparentemente fáciles. De nuevo, el Examinador de patentes debe evitar el uso de un análisis *ex post facto* de este tipo.”

Respecto del documento Sheng, Christopher et. al., indica que “...la sustitución del grupo carboxílico con un resto fosfato, corresponde al abordaje de un problema técnico diferente, que no es objeto de la presente invención. De hecho, este artículo no describe ninguna formulación particular y mucho menos sugiere el uso de los ingredientes en las formulaciones líquidas orales, como en la presente invención (...) los compuestos descritos por D3 presentan diferencias estructurales que no están siendo consideradas en el análisis de la SIC (...) el grupo amida comprende un comportamiento químico radicalmente diferente de un grupo amino. Adicionalmente, un átomo de bromo proporciona propiedades químicas relevantes, por ejemplo polarización, electronegatividad, impedimento estérico, y en particular, tiene efectos de desactivación en el anillo aromático al que se encuentra unido (...) el Compuesto 18 tiene un IC50 = 1nM y un EC50 = 5nM, mientras que el compuesto 2 proporciona un CI50 = 0.9nM pero una EC50 = 92nM. En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia llegaría a la conclusión de que el Compuesto 18 es mejor contra el VHC, y preferiría compuestos cíclicos para producir formulaciones orales, esperando resultados potentes, que es exactamente lo contrario de la presente invención...”

Además, se refiere a que esta solicitud de patente fue concedida en otras oficinas “...en las Oficinas Europea de Patentes (EP-2451438), Australia (2010270783), México (317183), Nueva Zelanda (596928), Pakistán, Ucrania (104195) y Sudáfrica...”

TERCERO: Que dentro del contexto antes descrito, esta Entidad procede a resolver el recurso de reposición interpuesto en los siguientes términos:

En primer lugar, se aclara que no es cierto que esta Entidad haya realizado un análisis *ex post facto*. Los documentos del arte previo fueron publicados con anterioridad a la fecha de prioridad de la invención. Asimismo, con el fin de evitar subjetividad y eliminar la posibilidad de realizar un análisis en retrospectiva se relacionó la invención con un problema técnico, el cual se solucionó con las enseñanzas de las anterioridades D1 y D2, que pertenecen al mismo campo de la invención, sin que la persona del oficio normalmente versada en la materia tenga necesidad de emplear actividad inventiva, lo que puede evidenciarse en la lectura de la decisión recurrida y se ampliará adelante.

Con relación al documento D1, si bien es cierto divulga cerca de 55 compuestos, el

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:67248

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/11-181070

versado en la materia tiene suficiente motivación para seleccionar el compuesto No. 1008 porque es el análogo cíclico del compuesto ciluprevir, divulgado en el documento D2, sobre el cual recae el problema técnico, de esta manera es el compuesto 1008, y no otro, el que es elegido por la persona del oficio normalmente versada en la materia para desarrollar las formulaciones divulgadas en el documento D2. Aunado a lo anterior, tal como la recurrente lo reconoce, dicho compuesto tiene efecto terapéutico para el tratamiento de la infección causada por el virus de la hepatitis C.

En lo que tiene que ver con el documento D2, si bien los parámetros farmacocinéticos de la invención resultan superiores a los de las formulaciones del documento D2, es pertinente señalar que, como bien lo reconoce la recurrente, el compuesto activo es diferente. Asimismo, se reitera 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 el efecto técnico está anticipado por el estado del arte previo.

En cuanto al hecho de que el documento D2 difiera de la invención en que los inhibidores de VHC son macrocíclicos, como se encuentra en la decisión recurrida, esto es complementado por las enseñanzas del documento D1. En cuanto al hecho de que en las composiciones de la anterioridad D2 adicionalmente comprendan una amina farmacéuticamente aceptable, se aclara que el hecho de no incluir este excipiente no le confiere ningún efecto técnico a la invención, toda vez que si bien las formulaciones 3-6 de dicha anterioridad, incluyen en la formulación un sistema cosolvente compuesto por trometamina, propilenglicol, etanol y agua, este es 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.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:67248

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/11-181070

Ahora bien, respecto del presunto efecto técnico de la invención, ya explicado el efecto de la biodisponibilidad, se aclara que el hecho de que las composiciones de la invención sean estables y fáciles de fabricar no le aporta nada al estado de la técnica. El documento D2 no refiere problemas de estabilidad, ni problemas de fabricación en sus composiciones, luego, se entiende que al seguir las enseñanzas de dicho documento se lograrán formulaciones con dichas propiedades. Así las cosas, como se mencionó anteriormente, el efecto técnico de la invención está anticipado por el estado del arte previo.

En lo que tiene que ver con el documento *Sheng, Christopher et. al.*, es pertinente recordar que no es un documento que afecta el nivel inventivo de la invención, sino que hace parte de los conocimientos previos de la persona del oficio normalmente versada en la materia, que refuerza el hecho de que los compuestos análogos, cíclicos y acíclicos, mantienen su actividad como inhibidores de serina proteasa NS3, independientemente de su estructura cíclica o acíclica. Así las cosas, más allá de las diferencias estructurales que cita la recurrente, la anterior observación es plenamente aplicable para el caso en concreto. Ahora bien, como no hace parte del arte previo que afecta la patentabilidad de la invención, no debe compartir características técnicas esenciales con la misma. Asimismo, no resulta válida la comparación de los resultados de la anterioridad D2 con los expuestos en el documento *Sheng, Christopher et. al.*, porque mientras en el primero corresponden a estudios de biodisponibilidad en perros de una composición farmacéutica específica, como bien lo señala la recurrente, en el segundo no se menciona formulación alguna, de tal manera que las deducciones de la recurrente en cuanto a este aspecto tampoco son válidas.

Antes de concluir, y para explicar la secuencia de pensamientos lógicos que llevaría a una persona versada en la materia a decidir para obtener una composición líquida del compuesto de la fórmula (I) de la invención, se aclara que esto se realizó en la decisión recurrida, como ahora se expone:

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). 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

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:67248

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/11-181070

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 fórmula (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 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 dichas reivindicaciones tampoco son inventivas.

En cuanto a la reivindicación 3 se señaló que: 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). 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

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:67248

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/11-181070

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 fórmula (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 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 3 se consideran obvia y sin nivel inventivo.

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 cualitativa 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 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.

Finalmente, frente a las concesiones extranjeras mencionadas por la recurrente, cabe indicar que imperan, en materia de patentes, los principios de territorialidad, autonomía e independencia, siendo cada país autónomo e independiente al momento de conceder o denegar un privilegio de patente de invención, en virtud de sus propios análisis, exámenes de patentabilidad, el caso particular y normatividad aplicable.

Por lo anteriormente expuesto, se reitera que el objeto de la solicitud en estudio no cumple con los requisitos de patentabilidad legalmente previstos, específicamente el de nivel inventivo y, en consecuencia, no se halla mérito para revocar la decisión impugnada.

Con fundamentos en las anteriores consideraciones, el Superintendente de Industria y Comercio,

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:67248

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/11-181070

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Confirmar la decisión contenida en la Resolución No. 27208 del 29 de abril de 2014, por medio de la cual se denegó una patente de invención.

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a la sociedad BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, advirtiéndole que contra ella no procede recurso alguno, por encontrarse agotada la vía gubernativa.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 12 Nov 2014

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor(a)

CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA, office@olartemoure.com

Elaboró: Rubiela Pacanchique Vargas
Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Roza
Revisó: Jesus Fernel Garcia Garcia
Aprobó: José Luis Londoño Fernández