

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 51955

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-121216A

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 en esta Superintendencia el 30 de noviembre de 2006, con el N° 06-121216-A-00000-0000, por la sociedad Almirall Prodesfarma S.A., a través de apoderado, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "COMBINACIONES QUE COMPRENDEN AGENTES ANTIMUSCARÍNICOS E INHIBIDORES DE PDE4", que corresponde a la solicitud internacional PCT/EP2005/005839 del 31 de mayo de 2005.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 583 del 18 de diciembre de 2007, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 2843 y notificado por fijación en lista el 24 de febrero 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 visibles a folios 64 a 69 del cuaderno administrativo, 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° 06-121216-A-00003-0000 del 5 de julio de 2012, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó nuevas reivindicaciones 1 y 2 (folio 81) que reemplazan 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 la solicitante mediante escrito radicado bajo el N° 06-121216-00003-0000 del 23 de julio de 2007, presentó formulario de modificaciones con el fin de que se tenga en cuenta el cambio de nombre de la solicitante a: LABORATORIOS ALMIRALL S.A., para lo cual aporta el respectivo documento donde consta el cambio de nombre, la cual se encontró se ajusta a los requerimientos legales.

SEXTO: Que por otra parte, a petición del interesado y teniendo en cuenta el objeto reclamado, se modifica el título de la invención, el cual quedará de la siguiente manera: "COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE UN INHIBIDOR DE PDE4 Y UN ANTAGONISTA DE LOS RECEPTORES MUSCARÍNICOS QUE ES (3R)-2-FENETIL-3-(9H-XANTEN-9-CARBONILOXI)-1-AZONIABICICLO[2.2.2]OCTANO".

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 51955

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-121216A

SÉPTIMO: 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."*

OCTAVO: Que las reivindicaciones 1 y 2 contenidas en el folio 81, no cumplen con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

8.1. Objeto de la invención

El objeto de la invención se refiere a la necesidad de diseñar terapias alternativas contra el asma y la EPOC que tengan acción potente y selectiva y que tengan un perfil de acción ventajoso. Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una composición farmacéutica apropiada para administración tópica en el pulmón, caracterizada porque comprende (a) un inhibidor de PDE4 el cual es N-(3,5-dicloropiridin-4-il)-4-(difluorometoxi)-8-(metilsulfonamido)dibenzo[b,d]furan-1-carboxamida (oglemilast), opcionalmente en la forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y mezclas de los mismos, y opcionalmente sus sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables, y (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 que es el (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicio[2.2.2]octano en la forma de una sal que tiene un anión X, que es un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono- o polivalente y en la cual la proporción en peso (b) a (a) es 1:5 a 500:1.

8.2. Determinación del estado de la técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud internacional, es decir, el 31 de mayo de 2005, puesto que el compuesto oglemilast y las composiciones reclamadas en el capítulo reivindicatorio modificado no se encuentran divulgadas en la solicitud sobre la cual se reclama prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO0104118	Novel quinclidine derivatives and medicinal compositions containing the same	18 de enero de 2001
D2	MXPA03008045	Nuevas composiciones de medicamentos en base a agentes anticolinérgicos e inhibidores de PDE IV	04 de diciembre de 2003

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 51955

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-121216A

El documento D1¹ divulga el compuesto 3(R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Pág. 78 líneas 20-21) y su uso en combinación con inhibidores de PDE IV (Pág. 1 líneas 19-21).

El documento D2² enseña una composición farmacéutica con efecto sinérgico que comprende bromuro de tiotropio y roflumilast. Dicho documento menciona que se ha encontrado que la combinación de un agente anticolinérgico con un agente inhibidor de PDE-IV produce un efecto sinérgico, y que las combinaciones de éstos se pueden emplear con una dosificación menor que la que se presenta en el caso de una monoterapia (Pág. 1 líneas 17-25, Pág. 2 líneas 1-12 y reivindicaciones 1-5).

8.3. 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 tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 se refiere a: *"Una composición farmacéutica para administración tópica en el pulmón, caracterizada porque comprende (a) un inhibidor de PDE4 el cual es N-(3,5-dicloropiridin-4-il)-4-(difluorometoxi)-8-(metilsulfonamido) dibenzo[b,d] furan-1-carboxamida (oglemilast), opcionalmente en la forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y mezclas de los mismos, y opcionalmente sus sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables, y (b) un antagonista de los receptores muscarínicos M3 que es el (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano en la forma de una sal que tiene un anión X, que es un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono- o polivalente y en la cual la proporción en peso (b) a (a) es 1:5 a 500:1" (Fl. 81).*

La tabla siguiente presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 1, y las reveladas en los documentos D1 y D2, que representan el estado de la técnica:

Tabla 1

1[http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=worldwide.espacenet.com&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20010118&CC=WO&NR=0104118A2&KC=A2)

DB=worldwide.espacenet.com&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20010118&CC=WO&NR=0104118A2&KC=A2

2[http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=worldwide.espacenet.com&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20031204&CC=MX&NR=PA03008045A&KC=A)

DB=worldwide.espacenet.com&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20031204&CC=MX&NR=PA03008045A&KC=A

Página 3 de 7

Al contestar favor indique el número
de radicación que se indica a continuación:
Cod Verificación: 368019515

S Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 2, 5, 7 y 10 PBX: 5870000
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 26- 55 int. 2 Tel 5737020
Call Center 5920400. Línea gratuita Nacional 01800-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: contactenos@sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 51955

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-121216A

Características esenciales	D1	D2
Composición farmacéutica para administración tópica en el pulmón	Composición farmacéutica para administración tópica en el pulmón (Pág. 73 ejemplos 163 y 164)	Composición farmacéutica para administración tópica en el pulmón (Ejemplos Pág. 44-48)
a) Un inhibidor de PDE4 el cual es N-(3,5-dicloropiridin-4-il)-4-(difluorometoxi)-8-(metilsulfonamido)dibenzo[b,d]furan-1-carboxamido (oglemilast) opcionalmente en la forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y mezclas de los mismos, y opcionalmente sus sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables.	Establece la posibilidad de combinar con inhibidores de PDE4 (Pág. 1 líneas 19-21)	Un inhibidor de PDE4 que puede ser enprofilina, roflumilast, ariflo, N-(3,5-dicloro-4-pyridinyl)-2-[1-(4-fluorobenzyl)-5-hydroxy-1H-indol-3-yl]-2-oxoacetamide (AWD 12-281), tofomilast (CP-325,366), pumafentrin (BY-343), N-(3,5-dicloro-1-oxido-4-piridinil)-carboxamida-8-metoxi-2-(trifluorometil)-quinolina (D-4396), 3-(3-ciclopeniloxi-4-metoxibencil)-6-etilamino-8-isopropil-3H-purina (V-11294A), entre otros (Pág. 3 líneas 14-25).
b) 3(R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano en la	Bromuro de 3(R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-	Sales de tiotropio, sales de oxitropio y sales de ipratropio (Pág. 2 líneas
c) forma de una sal que tiene un anión X, que es un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono- o polivalente.	azoniabicyclo[2.2.2]octano (Pág. 78 líneas 20-21).	13-18).

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, porque revelan composiciones que comprenden la combinación de: un antagonista de los receptores muscarínicos M3 y un inhibidor de PDE4.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 51955

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-121216A

El documento D1 divulga el compuesto 3(R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Pág. 78 líneas 20-21) y sugiere de forma general su uso en combinación con inhibidores de PDE-IV (Pág. 1 líneas 19-21).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1, y la composición divulgada en D1 consiste en que el documento D1 no revela específicamente una composición que contenga el compuesto 3(R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano y N-(3,5-dicloropiridin-4-il)-4-(difluorometoxi)-8-(metilsulfonamido)dibenzo[b,d]furan-1-carboxamido (oglemilast), pero si establece que los antagonistas de receptores muscarínicos como el 3(R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano se pueden usar en combinación con inhibidores de PDE4.

Sin embargo, por el hecho de seleccionar específicamente el inhibidor de PDE4 oglemilast no se evidencia un efecto inesperado o sorprendente porque el ensayo presentado no demuestra el efecto sinérgico de la combinación presente en la composición reclamada, lo anterior debido a que la variabilidad de los resultados es muy alta y no se observa una disminución de las dosis entre el ensayo en el que se usa 3(R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano solo y el ensayo en el cual se combina con oglemilast. Adicionalmente el ensayo presentado por la solicitante realizado con tiotropio y roflumilast también presenta una amplia variabilidad (debido al tamaño pequeño de la muestra) y no permite concluir adecuadamente acerca de la carencia de sinergia entre los dos compuestos, por lo tanto no controvierte lo señalado por el documento D2 que anticipa el hecho de la sinergia por causa de la combinación de un antagonista de receptores muscarínicos M3 y un inhibidor de PDE4.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar las composiciones reveladas en el documento D1 para obtener una composición alternativa de un inhibidor de PDE-4 con un antagonista de los receptores muscarínicos M3?

Sin embargo, el documento D2 divulga composiciones farmacéuticas, con la misma finalidad terapéutica de las composiciones de la presente solicitud, es decir, para administración tópica en el pulmón y para el tratamiento de EPOC y asma, las cuales contienen una combinación de un inhibidor de PDE4 (roflumilast, N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-2-[1-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-1H-indol-3-il]-2-oxoacetamida (AWD-12-281), entre otros y sus sales farmacéuticamente aceptables) y un agente anticolinérgico (tiotropio, ipratropio u oxatropio o sus sales farmacéuticamente aceptables) (reivindicaciones 1-6) con una proporción en peso de 1 a 2 que es de 1:250 a 40:1 (reivindicación 7, Pág. 47-48). El documento revela que la combinación de un agente anticolinérgico y un inhibidor de PDE-4 produce un efecto sinérgico y que las combinaciones de éstos se pueden emplear con una dosificación menor que la que se presenta en el caso de la monoterapia (Pág. 1 líneas 17-25).

Página 5 de 7

Al contestar favor indique el número
de radicación que se indica a continuación:
Cod Verificación: 368019515

S Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 2, 5, 7 y 10 PBX: 5870000
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 26- 55 int. 2 Tel 5737020
Call Center 5920400. Línea gratuita Nacional 01800-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: contactenos@sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 51955

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-121216A

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia que conoce el documento D2 y sabe que la combinación de un agente anticolinérgico y un inhibidor de PDE-4 produce un efecto sinérgico, se vería motivada a formular composiciones que contengan el compuesto 3(R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano, revelado en el documento D1, con un inhibidor de PDE-4 conocido (como el N-(3,5-dicloropiridin-4-il)-4-(difluorometoxi)-8-(metilsulfonamido)dibenzo[b,d]furan-1-carboxamido³) con la expectativa razonable de obtener una composición sinérgica porque esto ya había sido revelado previamente en el documento D2, por cuanto en la publicación se sugiere la combinación de un antagonista de receptores muscarínicos, seleccionado a partir de tres compuestos diferentes, junto con un inhibidor de PDE4, seleccionado de una lista de más de 8 compuestos con estructuras diferentes, por lo que se puede concluir que la sinergia presentada es debida a la actividad o mecanismo de acción de los compuestos y no a una estructura particular, y que el objeto de la presente solicitud se deriva de lo divulgado previamente en el estado de la técnica, no presenta un efecto inesperado y por lo tanto, carece de nivel inventivo.

Puesto que la reivindicación dependiente 2 no menciona características adicionales, se considera que tal reivindicación tampoco tiene nivel inventivo.

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

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada "COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE UN INHIBIDOR DE PDE4 Y UN ANTAGONISTA DE LOS RECEPTORES MUSCARÍNICOS QUE ES (3R)-2-FENETIL-3-(9H-XANTEN-9-CARBONILOXI)-1-AZONIABICICLO[2.2.2]OCTANO".

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a la doctora Luz Clemencia de Páez, en su calidad de apoderada de Laboratorios Almirall, S.A., o a quien haga sus veces, entregándole copia de la misma y advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante

3 WO2004089940. Págs. 24 y 64 ejemplos 30 y 31.

Página 6 de 7

Al contestar favor indique el número
de radicación que se indica a continuación:
Cod Verificación: 368019515

S Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 2, 5, 7 y 10 PBX: 5870000
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 26- 55 int. 2 Tel 5737020
Call Center 5920400. Línea gratuita Nacional 01800-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: contactenos@sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 51955

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-121216A

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 30 Ago 2012

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


JOSE MIGUEL DE LA CALLE RESTREPO

Doctora
LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ
clientes@cavelier.com; cavelier@cavelier.com.

Elaboró: Juanita Catalina Rico Valbuena ✓
Revisó: Consuelo Leguizamon Leguizamon ✓
Revisó: Jesus Femel Garcia Garcia ✓
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez ✓
Aprobó: Jose Luis Londoño Fernandez ✓