

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:61528

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/12-056870

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 4 de abril de 2012, con el N° 12-056870-00000-0000, por la(s) sociedad(es) Merck Sharp & Dohme Corp., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "TERAPIA DE COMBINACIÓN USANDO UN AGONISTA DEL RECEPTOR ADRENÉRGICO BETA 3 Y UN AGENTE ANTIMUSCARÍNICO", que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2010/050328 del 27 de septiembre de 2010.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 652 del 17/09/2012, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 289, notificado por fijación en lista el 21 de enero de 2014, 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° 12-056870-00012-0000 del 11 de abril de 2014, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó nueva(s) reivindicación(es) 1 a 8 que remplaza(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 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."*

SEXTO: Que las reivindicaciones 1 a 8, no cumplen con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:61528
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/12-056870

6.1. Objeto de la invención

El problema técnico consiste en la necesidad de desarrollar terapias mejoradas que proporcionen un tratamiento eficaz de la hiperreflexia vesical con efectos secundarios reducidos. Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una combinación farmacéutica con actividad sinérgica para el tratamiento de la hiperreflexia vesical que comprende un agonista del receptor adrenérgico beta 3, un agente antimuscarínico y opcionalmente un antagonista M2.

6.2. Determinación del estado de la técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 7 de octubre de 2009, 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	US2005261328	"Pharmaceutical composition comprising beta-3-adrenoceptor-agonists and antimuscarinic agents"	24/Noviembre/2005
D2	US2004122014	"Substituted 4-amino-1-(pyridylmethyl) piperidine and related compounds"	24/Junio/2004

El documento D1¹ divulga una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un antimuscarínico y una cantidad terapéuticamente efectiva de un agonista B3-AR (Pág. 2, Párr. [0019]) para el tratamiento de vejiga sobreactiva e incontinencia urinaria (Pág. 1, Párr. [0017]). Donde dicho antimuscarínico es seleccionado de tolterodina, oxibutinina, fesoterodina, solifenacina, propiverina, darifenacina y trospio (Pág. 2, Párr. [0022- 0023]) y dicho agonista B3-AR es seleccionado de un listado de compuestos derivados de la estructura:

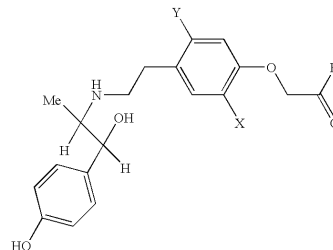
1 http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=worldwide.espacenet.com&II=1&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20051124&CC=US&NR=2005261328A1&KC=A1

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:61528

Por la cual se deniega una patente de invención

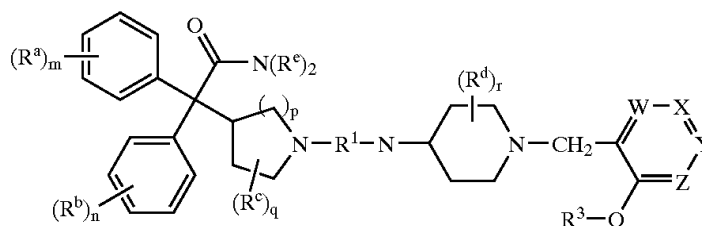
Rad. PCT/12-056870



(Pág. 2, Párr. [0026] a Pág. 6, Párr. [0076]). Específicamente, D1 divulga formulaciones para administración oral de agonistas B3-AR y un antimuscarínico tolterodina (ejemplo 1), oxibutinina (ejemplo 2), tropio (ejemplo 3) y propiverina (ejemplo 4) en proporción agonista B3-AR : antimuscarínico desde 2:1 a 40:1 (Pág.10, Párr. [0138] a Pág. 11, Párr. [0141]).

El documento D2² divulga compuestos de fórmula (I) que presentan actividad como combinaciones de los mismos con otros agentes terapéuticos como agonistas B3- AR, B2-AR, antagonistas de receptores muscarínicos, entre otros (Pág. 21, Párr. [0259]), donde los agonistas B3-AR incluyen ácido 2-[4-[2-[[[(1S,2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxifenil]-1-metiletil]amino]etil]fenoxi]acético y ácido 2-[2-cloro-4-[2-[[[(1S,2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxifenil]-1-metiletil]amino]etil]-fenoxi]acético, entre otros (Pág. 22, Párr. [0264]) y el antagonistas de receptores muscarínicos es seleccionado de atropina, bromuro de ipratropio, tropicamide, trihexifenidilo, pirenzepina, telenzepina y metoctramina (Pág. 23, Párr. [0265]). Donde dichos antagonistas selectivos del receptor muscarínico M2 presentan una relación de afinidad M2/M3 entre 5 y más de 50 (Pág. 39, Párr. [0535-536]).

I



6.3. Nivel Inventivo.

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

² <http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/description?>

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:61528

Por la cual se deniega una patente de invención

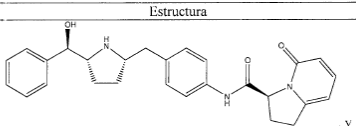
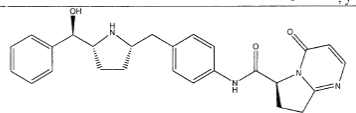
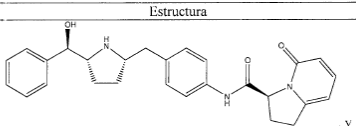
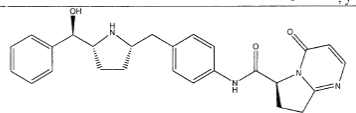
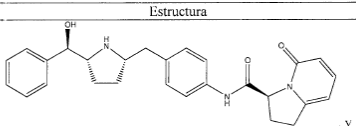
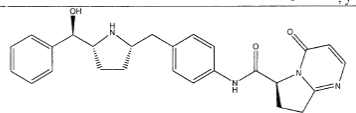
Rad. PCT/12-056870

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, las combinaciones reclamadas en la solicitud no tienen nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 se refiere a: “Una combinación farmacéutica que comprende a) un agonista β 3-AR; b) un agente antimuscarínico que es tolterodina u oxibutinina; y c) un antagonista M2 selectivo opcional...” (Pág. 12 del radicado N° 12-056870-00012-0000)

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						
Una combinación farmacéutica que comprende:	una composición farmacéutica que comprende: (Reiv. 1)	Una combinación farmacéutica que comprende						
Un agonista β3-AR seleccionado entre: <table><tr><th>Compuesto #</th><th>Estructura</th></tr><tr><td>12</td><td></td></tr><tr><td>14</td><td></td></tr></table>	Compuesto #	Estructura	12		14		un agonista B3-AR (Pág. 2, Párr. [0019]). :	Un agonista B3-AR (Pág. 21, Párr. [0259]). Donde los agonistas B3-AR incluyen ácido 2-[4-[2-[[[(1S,2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxifenil]-1-metiletil]amino]etil]fenoxi]acético y ácido 2-[2-cloro-4-[2-[[[(1S,2R)-2-hidroxi-2-[4-idroxifenil]-1-metiletil]amino]etil]-fenoxi]acético, entre otros (Pág. 22, Párr. [0264])
Compuesto #	Estructura							
12								
14								
Un agente antimuscarínico que es tolterodina u oxibutinina; y	un antimuscarínico (Pág. 2, Párr. [0019]). Tolteridina (Ejemplo 1, Reiv. 2)	Antagonistas de receptores muscarínicos (Pág. 21, Párr. [0259]). Seleccionado de: Tolterodina y oxibutinina (Párr. [0568])						
Un antagonista M2 selectivo opcional.	No lo menciona	Compuestos de fórmula (I) que presentan actividad como antagonistas selectivos del						

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:61528

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/12-056870

		receptor muscarínico M2 (Pág. 1, Párr. [0009-0010]).
--	--	--

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque el documento D1 divulga una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un antimuscarínico y una cantidad terapéuticamente efectiva de un agonista β 3-AR tipo heterociclil carboxamida (Pág. 2, Párr. [0019]).

Por su parte, el documento D2 divulga combinaciones de compuestos de fórmula (I) que presentan actividad como antagonistas selectivos del receptor muscarínico M2 (Pág. 1, Párr. [0009-0010]), agonistas β 3-AR y antagonistas de receptores muscarínicos, entre otros (Pág. 21, Párr. [0259]).

Las diferencias entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la composición divulgada en el documento D1 consiste en que D1 no enseña específicamente los antagonistas de adrenoreceptor beta-3 de fórmulas 12 y 14 seleccionados por la solicitante.

Las diferencias entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la combinación divulgada en el documento D2 consisten en que D2 no enseña la incorporación de un agonista B3-AR del tipo heterociclil metilcarboxamida.

El efecto que se logra por el hecho de combinar un agonista β 3-AR, un agente antimuscarínico y un antagonista M2 es obtener un efecto sinérgico para el tratamiento de la hiperreflexia vesical.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo modificar una combinación de un antimuscarínico y un agonista β 3-AR divulgada en D1 adicionando un antagonista M2 divulgado en D2 para obtener una combinación con efecto sinérgico para el tratamiento de la hiperreflexia vesical.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada contaba con la sugerencia o motivación razonable para modificar la combinación sinérgica de un antimuscarínico y un agonista B3-AR en proporción agonista B3-AR : antimuscarínico desde 2:1 a 40:1 divulgada en D1, adicionando un antagonista selectivo M2 tal como lo divulga la combinación de D2 que incorpora antagonistas selectivos del receptor muscarínico M2, agonistas B3-AR y antagonistas de receptores muscarínicos, por lo cual la materia reclamada se considera obvia.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:61528

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/12-056870

En conclusión, la reivindicación 1 no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18) y puesto que las reivindicaciones 2 a 8 no reivindican elementos esenciales que la hagan inventiva, dichas reivindicaciones tampoco cumplen con el citado requisito.

En respuesta a los requerimientos realizados, la sociedad solicitante argumenta con respecto al nivel inventivo de la solicitud que la presente invención reclama una combinación farmacéutica que contiene un agonista β 3-AR, seleccionado entre los Compuestos 12 y 14, un agente antimuscarínico que es tolterodina u oxibutinina, y opcionalmente un antagonista M2 selectivo. En D1 se establece que los agentes antimuscarínicos preferidos son tolterodina, oxibutinina, propiverina, solifenacin, darifenacin, trospio y fesoterodina, y los agonistas β 3-AR son tanto el compuesto CL316243, entre otros aunque D1 sí enseña de manera general combinaciones entre al menos un agonista β 3-AR y un agente antimuscarínico, dicho documento no enseña que es la relación de selectividad sobre los receptores M2/M3 del agente antimuscarínico la cual es esencial para obtener un efecto sinérgico, en lugar de un simple efecto aditivo.

En cuanto al documento D2 la solicitante afirma que ninguno de los ejemplos de dicho documento ilustra una combinación con otro agente, mucho menos un agonista β 3-AR este no corresponde a un documento cercano a la presente invención puesto que ninguna enseñanza allí descrita, por sí sola o en combinación con otras enseñanzas, llevaría a la persona medianamente versada a la presente invención. La solicitante señala que el Ejemplo 3 muestra la combinación entre el Compuesto 12 (agonista β 3-AR) y tolterodina o darifenacina, en donde la primera combinación, que está dentro del alcance de la presente invención, proporcionó efecto sinérgico y la segunda combinación proporcionó un efecto sub-aditivo (no sinérgico). Adicionalmente, el Ejemplo 8 demostró que las combinaciones del Compuesto 14 (agonista β 3-AR) y tolterodina muestran efectos sinérgicos cuando se compara con la monoterapia.

Con relación a los anteriores argumentos, esta Superintendencia encuentra pertinente aclarar que a pesar de las recomendaciones realizada a la solicitante mediante reunión realizada el 17 de junio de 2014 en la cual se explicó a la solicitante que el uso de la expresión “combinación” en el preámbulo de las reivindicaciones no es aceptable debido a que la misma abarca la administración secuencial o simultánea de los dos agentes mediante formulaciones farmacéuticas individuales lo cual está relacionado con un método de tratamiento y correspondería a una excepción a la patentabilidad según lo dispuesto en el Art. 20 de la Decisión 486. Del mismo modo, se explicó a la solicitante que la descripción carece de información técnica que evidencie un efecto sinérgico de los compuestos de fórmula 12 y 14 con oxibutinina. Se indicó a la solicitante que ninguno de los estudios presentados contempla la presencia de un antagonista M2 selectivo y tampoco se evidencia el efecto o ventaja técnica de una combinación que comprenda los

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:61528

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/12-056870

tres fármacos, de igual manera, la expresión “antagonista M2 selectivo” no limita el alcance de la solicitud, ya que abarca no solo los compuestos conocidos que puedan catalogarse en este grupo, sino también todos aquellos compuestos que puedan desarrollarse en el futuro.

Al respecto de dicha reunión, la solicitante decidió no modificar el capítulo reivindicatorio ni presentó ningún complemento a su respuesta luego del plazo acordado para tal fin.

Al respecto, esta Superintendencia se permite aclarar que contrario a lo afirmado por la solicitante el documento D1 sí proporciona información suficiente en conjunto con la anterioridad D2 que motivarían a la persona versada en la materia a desarrollar las combinaciones de un agente β 3-AR y un agente antimuscarínico con la finalidad de obtener combinaciones sinérgicas alternativas. Si bien el documento D1 no divulga de manera específica la combinación de agonista β 3-AR de fórmulas 12 y 14 con tolterodina u oxibutinina, el estado del arte sí da a conocer que el compuesto CL316243 puede combinarse con tolterodina u oxibutinina, con la finalidad de obtener una combinación sinérgica en el tratamiento de la hiperreflexia vesical. Esto es evidente a la luz de la información contenida en la descripción de la presente solicitud, en donde las combinaciones preferidas contemplan como agente agonista β 3-AR el compuesto CL316243 (Pág. 6, líneas 5 a 6), del mismo modo la mayor parte de los ensayos realizados por la solicitante se refieren a combinaciones de antimuscarínicos con el agente CL316243. Como lo indica D1 la administración simultánea o secuencial de un antagonista del receptor muscarínico con un agonista del receptor adrenérgico beta-3 da lugar a un efecto sinérgico (Párr. [0264]). Si bien la anterioridad no hace restricción en relación con la actividad M2/M3 del agente antimuscarínico, esta Oficina encuentra que los estudios presentados corresponden hallazgos que se derivan de la intención de la solicitante en identificar combinaciones sinérgicas alternativas a las propuestas por el arte previo que había develado el efecto sinérgico de este tipo de combinaciones.

Del mismo modo, es pertinente señalar que de los resultados representados en las figuras 1 a 6 presentadas con la solicitud solamente la figura 3 A evidencia el efecto sinérgico del compuesto 12 con tolterodina. Sin embargo, no existe ninguna evaluación de sinergismo para las combinaciones del compuesto 12 con oxibutinina; si bien en el Ejemplo 8 se evalúa la combinación del compuesto 14 con tolterodina, los resultados presentados tan solo permiten concluir que dicha combinación permite lograr una mayor capacidad de vejiga en comparación con las monoterapias, sin embargo la información proporcionada no permite concluir que se diera lugar a un efecto sinérgico producto de la mezcla, por cuanto no se realizó un análisis estadísticamente válido para este fin.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:61528

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/12-056870

Por otra parte, si bien, la solicitante da por un hecho que la simple relación M2/M3 de menos de 40 da lugar a una actividad sinérgica al combinar estos agentes con cualquier agonista β 3-AR, esta Superintendencia se permite aclarar que los resultados obtenidos con las combinaciones ensayadas no pueden extrapolarse a aquellas no evaluadas, tales como las que se están reivindicando actualmente. Por otra parte, la presente solicitud corresponde a una nueva combinación sinérgica del compuesto 12 con tolterodina, que pertenece a una simple sustitución de combinaciones sinérgicas previamente conocidas en D1 y D2 como se evidenció en el examen de patentabilidad, por lo cual es evidente la falta de nivel inventivo. Del mismo modo, la reivindicación 1 no especifica el rango de concentración de los activos dentro del cual se encuentra el efecto sinérgico, toda vez que es conocido que la concentración de los agentes es un factor influyente en el desarrollo de dicho efecto.

Es pertinente reiterar que las combinaciones reivindicadas no son aceptables como materia patentable en la medida que la expresión “combinación” no solo abarca un producto si no también los métodos de tratamiento que involucran la administración secuencial o simultánea de los agentes mediante formas farmacéuticas independientes lo cual no es patentable como se indicó anteriormente. Por otra parte, las composiciones que comprenden una combinación deben caracterizarse por sus agentes activos, excipientes, proporciones y cualidades de los excipientes. Ahora bien, la descripción no contempla ningún ejemplo de formulación farmacéutica que comprenda las combinaciones reivindicadas, de hecho los Ejemplos 1-3 (Págs. 65 y 66) se refieren al uso de los activos los cuales son administrados al baño de órganos de manera acumulativa, estando dichos activos presentes en formulaciones independientes y no en una composición única como es de esperarse de un estudio de un producto. Como se evidencia en el ejemplo 2 se realizó una administración *in situ* de cada activo en su forma farmacéutica individual según la combinación a estudio, lo que claramente evidencia que el estudio se orienta a la determinación de un método de tratamiento que consiste en una administración secuencial de fármacos y no en la evaluación de un producto tal como una formulación farmacéutica, la cual nunca fue desarrollada ni estudiada toda vez que no era el objeto de 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,

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:61528

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/12-056870

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada “TERAPIA DE COMBINACIÓN USANDO UN AGONISTA DEL RECEPTOR ADRENÉRGICO BETA 3 Y UN AGENTE ANTIMUSCARÍNICO”.

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a la(s) sociedad(es) Merck Sharp & Dohme Corp., advirtiéndole(s) que contra ella(s) 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 14 Oct 2014

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor(a)

CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA, office@olartemoure.com

Elaboró: Emilse Cano Urrego
Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Rozo
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez
Aprobó: José Luis Londoño Fernández