

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 49974

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-121216

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° 06-121216-00000-0000, 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 ANTIMUSCARINICOS 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° 2832 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 209 a 214 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° 06-121216-00015-0000 del 5 de julio de 2012, respondió oportunamente el requerimiento formulado, y presentó nuevas reivindicaciones 1 y 2 (Fl. 226) 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 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: "COMBINACIÓN QUE COMPRENDE UN INHIBIDOR DE DPE-4 Y UN ANTAGONISTA DE LOS RECEPTORES MUSCARÍNICOS M3 EL CUAL 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: 49974

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-121216

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 226, 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 consiste en la necesidad de terapias contra el asma y el COPD 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 3-(ciclopropilmetoxi)-N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-4-(difluorometoxi)-benzamida (roflumilast), 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-carbonil)-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.

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 de prioridad invocada, es decir, el 31 de mayo de 2004.

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 quinuclidine derivatives and medicinal compositions containing the same	18/Enero/2001
D2	MXPA03008045	Nuevas composiciones de medicamentos en base a agentes anticolinérgicos e inhibidores de PDE IV	04/Diciembre/2003

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 49974

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-121216

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 y Pág. 77 líneas 21-22).

El documento D2² revela 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 estos 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 tienen nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 se refiere a: *"una composición farmacéutica apropiada para administración tópica en el pulmón, caracterizada porque comprende (a) un inhibidor de PDE4 el cual es 3-(ciclopropilmetoxi)-N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-4-(difluorometoxi)-benzamida (roflumilast), 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-carbonil)-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"* (FI. 226).

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

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 49974

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-121216

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 (Pág. 46 líneas 16-24, páginas 47-48 y reivindicaciones 11-15)
a) Un inhibidor de PDE4 el cual es 3-(ciclopropilmetoxi)-N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-4-(difluorometoxi)-benzamida (roflumilast), 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 roflumilast (reivindicaciones 5-6)
2) Un antagonista de los receptores muscarínicos M3 que es el 3(R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabíciclo[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	Bromuro de 3(R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabíciclo[2.2.2]octano (Pág. 78 líneas 20-21)	Bromuro de tiotropio (Pág. 48)
La proporción en peso (b) a (a) es 1:5 a 500:1	No lo menciona	La proporción en peso entre 1 y 2 es de 1:250 a 40:1 (reivindicación 7)

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1, porque divulgan composiciones que comprenden un antagonista de receptores muscarínicos M3 y un inhibidor de PDE-4.

El documento D1 revela el compuesto bromuro de 3(R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabíciclo[2.2.2]octano y su uso como anticolinérgico en el tratamiento

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 49974

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-121216

de enfermedades pulmonares como EPOC y sugiere su uso en combinación con inhibidores de PDE4 (Pág. 1 líneas 19-21 y Pág. 77 líneas 21-22).

El documento D2 divulga composiciones farmacéuticas para administración tópica en el pulmón las cuales contienen una combinación de un inhibidor de PDE4 (roflumilast o AWD-12-281 o 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 una monoterapia (Pág. 1 líneas 17-25).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1, y la composición de 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 3-(ciclopropilmetoxi)-N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-4-(difluorometoxi)-benzamida (roflumilast), pero sí 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.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la composición de D2 consiste en que la composición de D2 contiene tiotropio, ipratropio u oxatropio en lugar de 3(R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano.

Así mismo, no se evidencia el efecto que logra el incluir el compuesto 3(R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano a la composición revelada en el documento D2, porque los ensayos presentados no permiten evidenciar claramente un efecto sinérgico de la combinación de 3(R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano y roflumilast, ya que 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 roflumilast, por otro lado, la amplia variabilidad de los resultados de los ensayos mencionados, no permite concluir de manera precisa que realmente se presente un efecto sinérgico, puesto que se observa que el menor valor de efecto inhibitorio obtenido de la combinación de (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano y roflumilast es 32 y dicho valor está dentro del rango obtenido con el compuesto (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano solo, e inclusive podría obtenerse tras un efecto aditivo de la combinación con roflumilast cuyo valor más alto es 7. 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 afirmado en el documento D2 que afirma que dicha combinación es sinérgica.

Página 5 de 7

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 49974

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-121216

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la composición conocida en D2 para obtener una composición alternativa de un inhibidor de PDE-4 con un antagonista de los receptores muscarínicos M3?

Sin embargo, el documento D1 revela el compuesto 3(R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano y sugiere su uso en combinación con inhibidores de PDE-4, con la misma finalidad terapéutica.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, se vería motivada por lo revelado en el documento D1 a cambiar el antagonista de receptores muscarínicos (tiotropio, oxatropio o ipratropio) de la composición revelada en D2 por el compuesto 3(R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano que presenta la misma actividad y el cual ya se había sugerido en el documento D1 para ser usado en combinación con inhibidores de PDE-4. Adicionalmente, el efecto generado por la combinación de un antagonista de receptores muscarínicos y un inhibidor de PDE-4 ya había sido divulgado previamente, pues en dicho documento se establece la combinación de tres diferentes antagonistas de receptores muscarínicos con una amplia variedad de inhibidores de PDE-4, por lo cual se considera que el objeto reclamado se deriva de lo revelado previamente en el estado de la técnica.

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 "COMBINACIÓN QUE COMPRENDE UN INHIBIDOR DE DPE-4 Y UN ANTAGONISTA DE LOS RECEPTORES MUSCARÍNICOS M3 EL CUAL 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 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

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 49974

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-121216

siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE
Dada en Bogotá D.C., el 24 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: Andres Casas Santofimio ✓
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez ✓
Aprobó: Jose Luis Londoño Fernandez ✓