

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:64611

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-252726

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 24 de octubre de 2013, con el N° 13-252726-00000-0000, por (el) (los) la(s) sociedad(es) Novartis AG, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "COMBINACIÓN DE UN INHIBIDOR DE CINASA DE FOSFATIDIL-INOSITOL-3 (PI3K) Y UN INHIBIDOR DE mTOR", que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2012/034647 del 23 de abril de 2012.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 680 el 29 de noviembre de 2013 habiéndose presentado oposición por parte de (el) (los) la(s) sociedad(es) Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S., la(s) cual(es) una vez fue(ron) estudiada(s) por el Despacho, desvirtúa(n) la patentabilidad del objeto en estudio como se analizará más adelante.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 14974, notificado por fijación en lista el 09 de diciembre de 2014, se requirió a (el) (los) (las) solicitantes 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 (el) (los) la(s) solicitante(s) mediante escrito radicado bajo el N° 13-252726-00006-0000 el 03 de marzo de 2015, respondió (respondieron) oportunamente el requerimiento formulado y presenta(n) nueva(s) reivindicación(es) 1 que reemplaza(n) la(s) originalmente presentada(s), 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 por otra parte el artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina señala: "*Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción.*"

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:64611

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-252726

Las reivindicaciones podrán ser independientes o dependientes. Una reivindicación será independiente cuando defina la materia que se desea proteger sin referencia a otra reivindicación anterior. Una reivindicación será dependiente cuando defina la materia que se desea proteger refiriéndose a una reivindicación anterior. Una reivindicación que se refiera a dos o más reivindicaciones anteriores se considerará una reivindicación dependiente múltiple.”

La nueva reivindicación 1 no es clara porque reclama la combinación de dos compuestos. Sin embargo, dicha combinación no hace referencia a un producto como tal, por lo cual podría ser interpretada como método de tratamiento y en consecuencia carecer también de aplicación industrial. Se recuerda a la solicitante que según el Art 14 de la Decisión 486 del 2000, las patentes serán otorgadas para invenciones de producto o procedimiento, las cuales cumplan con los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial.

SÉPTIMO: Que la(s) reivindicación(es) 1, no cumple(n) con el requisito de nivel inventivo, lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

7.1. Análisis de la(s) oposición(es) presentada(s) por (el) (los) la(s) sociedad(es) Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Afirma la sociedad opositora con respecto a las composiciones farmacéuticas de las cuales se hace referencia, donde se involucran agentes tales como Sirolimus (Rapamicina), Tacrolimus, entre otros, que es imprescindible manifestar que no puede la solicitante pretender acceder a un beneficio patentario sobre composiciones y combinaciones farmacéuticas que comprenden moléculas que se encuentran descubiertas y plenamente identificadas en el sector químico – farmacéutico. Para lo cual hace referencia a las menciones realizadas sobre sirolimus en "The Merck Index", y señala que puede observarse que el principio activo Sirolimus/Rapamicina se encuentra bajo el conocimiento público desde un tiempo considerable y que puede observarse que el mismo ostentó beneficios patentarios concedidos por Alemania y por Estados Unidos de América, No. DE 2347682 y US 3929992 (Años 1974 y 1975) respectivamente. Por otro lado, señala que la molécula Tacrolimus ostenta beneficio patentario concedido por la Oficina Europea de Patentes, No. EP 184162 (Año 1986).

La opositora señala que es claro que no puede existir un beneficio patentario que reivindique composiciones y combinaciones farmacéuticas útiles en el tratamiento de enfermedades proliferativas, más específicamente de las enfermedades dependientes de la cinasa del objetivo de rapamicina de mamífero (mTOR) y que comprendan moléculas plenamente identificadas y utilizadas.

La sociedad opositora afirma que la solicitud reclama un método de tratamiento y cita algunas consideraciones realizadas por el Doctor Carlos Correa sobre la patentabilidad de los métodos de tratamiento, señalando que además que están expresamente

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:64611

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-252726

excluidos del beneficio de patente en la Decisión 486 de la CAN, el mencionado ha señalado: *"En muchos casos, una reivindicación que revela un método de tratamiento puede no reconocerse a primera vista, dado que en ella se puede hacer referencia, por ejemplo, a composiciones farmacéuticas o principios activos conocidos que no se encuentran caracterizados por su formulación o por rasgos intrínsecos, sino por su dosis o forma de administración. Es importante, por lo tanto, examinar las reivindicaciones cuidadosamente para identificar y manejar, adecuadamente, los casos en que, bajo la apariencia de reivindicaciones de productos (principio activo, composiciones, combinaciones), lo que realmente se divulga es un método de tratamiento. (...) El Acuerdo sobre los ADPIC (artículo 27.2) permite explícitamente a los miembros excluir de la protección de patentes los métodos de tratamiento médico, diagnóstico y cirugía, y muchos países siguen este lineamiento. Si se ha dispuesto esta exclusión, se deben rechazar las reivindicaciones que describen tales métodos, o las que equivalen a los mismos. (...) "Los métodos de tratamiento, incluso los de prevención, diagnóstico o profilaxis, no deben considerarse patentables cuando la aplicación industrial es necesaria como requisito de patentabilidad..."*

Adicionalmente, la sociedad opositora agrega que es imprescindible señalar que un efecto sinérgico nuevo no se considera inventivo como tal, dado que puede ser obvio para una persona versada en la materia, cosa que sucede en el presente caso. En palabras del Doctor Carlos Correa, *"El efecto sinérgico entre dos o más drogas se puede considerar un "descubrimiento" y no una "invención", dado que la sinergia ocurre en el cuerpo y se descubre a través de ensayos clínicos. Asimismo, cabe destacar que, en algunos casos, las reivindicaciones de combinaciones pueden equivaler, en términos prácticos, a reivindicaciones sobre tratamientos médicos (cuya patentabilidad está excluida en la mayoría de los países), cuando solo brindan un método para administrar una combinación de drogas conocidas. Asimismo, la combinación de drogas para evitar la resistencia particular a una de ellas es una práctica normal en el desarrollo farmacéutico y, por lo general, es evidente para el hombre del oficio de nivel medio"* (Pautas para el examen de patentes farmacéuticas, CEIDIE, Pág. 8). La opositora señala que está claro que nos encontramos frente a un tema totalmente sensible que merece toda la evaluación por cuanto las combinaciones deben considerarse excluidas de beneficios de patente.

Finalmente, la sociedad opositora menciona que la solicitud en curso carece de los requisitos fundamentales para otorgársele el privilegio de patente de invención, particularmente en materia de novedad y/o nivel inventivo si se tiene en cuenta la materia revelada entre otros, en documentos como los mencionados en el informe de búsqueda internacional: WO2010029082 (D1), WO2010049481 (D2), "Dual inhibition of PI3Kalpha and mTOR as an alternative treatment for Kaposi's sarcoma" (D3), WO2004096797 (D4), y "NVP-BEZ235, a dual PI3K/mTOR inhibitor prevents PI3K signaling and inhibits the growth of cancer cells with activating PI3K mutations" (D5). Sin embargo, la sociedad opositora no señala cómo dichos documentos, que fueron citados en el informe de búsqueda internacional, afectan la novedad o el nivel inventivo del objeto de la presente solicitud.

Respuestas de la Solicitante

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:64611

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-252726

La solicitante afirma que el opositor no brinda argumento o motivación alguna que fundamente o sustente como los documentos citados afectan la patentabilidad de la presente solicitud.

La sociedad solicitante menciona que presenta un capítulo reivindicatorio modificado, el cual en su momento reclamaba una combinación caracterizada por contener a un compuesto específico (compuesto 1-({4-metil-5-[2(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il}-amida) de 2-amida del ácido (S)pirrolidin-1,2-dicarboxílico, junto con otro ingrediente que actúa como agente inmunosupresor, la cual según ella, es plenamente susceptible de patentarse debido a que la presente solicitud no reclama materia que no sea patentable de acuerdo con los lineamientos de la Decisión 486.

La solicitante afirma que la presente invención busca reclamar una combinación farmacéutica novedosa e inventiva que comprende un compuesto inhibidor de la PI3K y un inhibidor de mTOR, ante la cual las patentes mencionadas DE2347682, US3929992 y EP184162 no representan una afectación válida, ya que éstas reclaman compuestos individualmente sin sugerir o proponer una combinación de los mismos, con la expectativa de obtener algún resultado terapéutico, como el que se obtiene a través de la combinación de la presente solicitud.

La solicitante señala que la combinación farmacéutica, de acuerdo con los lineamientos de la guía para el examen de solicitudes de patente de invención y modelo de utilidad de la SIC, resulta susceptible de ser patentada, toda vez que el instructivo reconoce como invención a los productos relacionados con combinaciones, ya que establece que las reivindicaciones de producto comprenden composiciones. La solicitante afirma que, la Guía de la SIC también establece que las características técnicas de la combinación deben producir un efecto técnico nuevo (es decir, mayor que la suma de los efectos técnicos de las características individuales) para que el nivel inventivo de dicha combinación sea reconocido, y además considera irrelevante si cada componente individual es total o parcialmente conocido.

Frente al argumento del opositor en contra de la novedad, la solicitante señala que el capítulo reivindicatorio modificado presentado, no reclama los agentes inmunosupresores rapamicina y FK-506 dentro de la combinación farmacéutica preferida y que los documentos D1 - D5 no hacen referencia o sugerencia alguna relacionada con el inhibidor de PI3K aquí reclamado.

Respecto al nivel inventivo, la solicitante establece que D1 enseña un grupo de compuestos de fórmula (I-A), en los cuales R1 es $-C(CH_3)_2CF_3$, $-C(CD_3)_3$, 1-metilciclopropilo, y R3 es metilo (página 16, líneas 1-24), que están estrechamente relacionados con el compuesto de la presente invención. Sin embargo, D1 divulga más de 70 compuestos activos que tienen una mayor afinidad (compuesto 35, pág. 129), depuración metabólica in vitro (compuesto 61, pág. 134), e inhibición de los mutantes alfa de la PI3K (compuesto 61, pág. 136), lo que hace que D1 no sugiera una preferencia particular hacia el compuesto reclamado en la presente solicitud.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:64611

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-252726

Adicionalmente, señala que es un hecho relevante que D1 no enseñe alguna característica anticancerígena de los inhibidores de la PI3K cuando se combinan con un inhibidor de mTOR, tal y como sucede con la invención aquí reclamada, debido a que este hecho no motivaría a una persona medianamente versada en la materia a esperar que, mediante la combinación de los agentes mencionados anteriormente, se pueda lograr un efecto terapéutico como el que aquí se reclama.

Frente al documento D2 la solicitante afirma que D2 sugiere que una combinación de un inhibidor de PI3K con un inhibidor de mTOR resulta atractiva para el tratamiento de desórdenes proliferativos, en donde el inhibidor de mTOR, se selecciona entre CCI-779, ABT578, SAR543, ascomicina, AP23573, AP23841, KU0063794, INK-128, EX2044, EX3855, EX7518, AZD8055, y OSI027, (pág. 2, párrafo 7), los cuales están comprendidos en la presente solicitud, y que D2 además enseña que sirolimus y/o everolimus son los inhibidores preferidos de mTOR (pág. 10, párrafo 3) y muestra un estudio llevado a cabo en células BT-747 de cáncer de mama tal y como se presente en la invención aquí reclamada (Ejemplo 1). Pero que no obstante, el documento D2 no enseña ningún resultado asociado con dicho estudio, y los inhibidores de PI3K comprendidos en dicho documento no están relacionados estructuralmente con el inhibidor de PI3K de la presente solicitud y que ante esto, una persona medianamente versada en la materia no vería algún indicio que le permitiese predecir la actividad inherente a la combinación reclamada en esta invención y se vería obligada a desarrollar experimentación adicional.

Finalmente, frente a los documentos D3 a D5 la solicitante señala que hacen divulgaciones generales y ninguno sugiere o se refiere a la combinación reclamada en la presente solicitud. La sociedad solicitante señala que el documento D3 revela un estudio de la combinación de PI-103 con rapamicina, que el documento D4 enseña inhibidores de PI3K que no están relacionados estructuralmente con los compuestos de la presente solicitud y no sugiere su combinación con un inhibidor de mTOR y D5 se refiere a NVP-BEZ235 un inhibidor dual de PI3K/mTOR que no se asemeja estructuralmente al inhibidor de PI3K de la solicitud y que dicho documento no sugiere la combinación de dicha molécula con otro principio activo.

Respuesta del Examinador Técnico

Frente a las afirmaciones de la sociedad opositora respecto a que los documentos DE2347682, US3929992 y EP184162 citados en el libro "The Merck Index", divulgaban previamente las moléculas sirolimus y tacrolimus, y que en consecuencia no se puede obtener un beneficio patentario para composiciones que comprenden dichas moléculas, vale la pena señalar que la presente solicitud no reclama una composición que comprenda sirolimus o tacrolimus como únicos principios activos, sino una combinación que puede comprender dichos principios activos en combinación con un compuesto inhibidor de cinasa de fosfatidil-inositol (PI3K), información que no es divulgada, ni sugerida por los citados documentos. En consecuencia, las solicitudes de patente DE2347682, US3929992 y EP184162 que aparecen en el libro "The Merck

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:64611

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-252726

Index” citadas por el solicitante no anulan los requisitos de novedad y nivel inventivo de la presente solicitud.

En cuanto al efecto sinérgico y las afirmaciones del Doctor Carlos Correa citadas por la opositora, cabe señalar que cuando una solicitud reclama una nueva composición que comprende la combinación de dos o más moléculas previamente conocidas en el estado de la técnica, una forma de determinar si ésta presenta nivel inventivo es precisamente verificando el efecto técnico superior o ventaja de la composición reclamada frente a la información divulgada en el estado de la técnica, por lo tanto, si dicha composición presenta un efecto sinérgico que no había sido sugerido antes, éste sería un indicio de nivel inventivo. En el presente caso se encuentra que el efecto de la combinación de un inhibidor de cinasa de fosfatidil-inositol (PI3K) y un inhibidor del objetivo de rapamicina de mamífero mTOR había sido divulgado en los documentos WO2010029082, WO2010049481.

La solicitante señala que el documento D1 divulga una gran cantidad de compuestos y que no hay sugerencia para seleccionar específicamente el compuesto inhibidor de PI3K. Sin embargo, es importante aclarar al solicitante, que no se encuentra en los ensayos presentados alguna ventaja o efecto superior derivado de la selección específica del compuesto 1-({4-metil-5-[2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil]-piridin-4-il}-tiazol-2-il)-amida de 2-amida del ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico divulgado en la anterioridad, puesto que el efecto de combinar un inhibidor de PI3K y un inhibidor de mTOR ya era conocido en el estado de la técnica. Adicionalmente, el documento D1 sugiere la combinación de los compuestos allí divulgados con inhibidores de mTOR, y las ventajas de la combinación de los inhibidores de PI3K con inhibidores de mTOR se divulgan en el documento WO2010049481 (D2), por lo tanto no se encuentra algún efecto técnico sorprendente en la combinación reclamada.

En relación al documento “Dual inhibition of PI3Kalpha and mTOR as an alternative treatment for Kaposi’s sarcoma” (D3), éste se refiere específicamente a la combinación de rapamicina con el compuesto PI-103. El documento no sugiere el efecto sinérgico entre un inhibidor de PI3K y un inhibidor de mTOR, y la opositora no establece cómo la anterioridad puede afectar la novedad o el nivel inventivo de la presente solicitud.

En cuanto al documento WO2004096797 (D4), éste divulga compuestos de estructura muy similar a la de los compuestos de fórmula (A) de la presente solicitud, pero no sugiere su combinación con otros principios activos.

Finalmente, el documento “NVP-BEZ235, a dual PI3K/mTOR inhibitor, prevents PI3K signaling and inhibits the growth of cancer cells with activating PI3K mutations” (D5) se refiere a NVP-BEZ235 un inhibidor dual de PI3K/mTOR estructuralmente diferente al inhibidor de PI3K de la presente solicitud. El documento enseña las ventajas de la inhibición conjunta de PI3K y mTOR. Sin embargo, no será tenido en el examen de patentabilidad del presente requerimiento por encontrarse dentro del estado de la técnica documentos más cercanos a la materia reclamada.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:64611

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-252726

Los documentos WO2010029082 y WO2010049481 presentados en la oposición desvirtúan la novedad y el nivel inventivo del objeto de esta solicitud; por lo cual se considerarán dentro del Examen de Patentabilidad.

7.2. Objeto de la invención.

El problema técnico consiste en la necesidad de proporcionar una combinación sinérgica de agentes terapéuticos efectiva y segura para el tratamiento de pacientes con enfermedades proliferativas.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una combinación farmacéutica, que comprende:

- a-El compuesto 1-({4-metil-5-[2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il}-amida) de 2-amida del ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y
- b-Un inhibidor de mTOR que es everolimus (RAD001), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7.3. Determinación del estado de la técnica.

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 25 de abril de 2011, 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 encontró (encontraron) el (los) siguiente(s) documento(s) que anticipa(n) el objeto de esta solicitud.

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2010029082	Organic compounds	18/Marzo/2010
D2	WO2010049481	Combination of a phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) inhibitor and a mtor inhibitor	06/Mayo/2010

El documento D1¹ divulga compuestos inhibidores de PI3K, tal como el compuesto 1-({4-metil-5-[2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil]-piridin-4-il]-tiazol-2-il}-amida de 2-amida del ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (Ej. 15, Pág. 55). La anterioridad señala que la invención allí divulgada adicionalmente comprende la combinación de un compuesto de la fórmula (I) y un agente inmunosupresor, donde dicho inmunosupresor puede ser seleccionado del grupo consistente de FK-506 y rapamicina (Pág. 38, líns. 28 – 32).

El documento D2² divulga una combinación de un compuesto inhibidor de PI3K y un inhibidor de mTOR seleccionado del grupo que consiste de RAD rapamicina (Sirolimus) y derivados/análogos del

1[http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20100318&CC=WO&NR=2010029082A1&KC=A1)

DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20100318&CC=WO&NR=2010029082A1&KC=A1

2[http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20100506&CC=WO&NR=2010049481A1&KC=A1)

DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20100506&CC=WO&NR=2010049481A1&KC=A1

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:64611

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-252726

mismo tal como everolimus o RAD001; CCI-779, ABT578, SAR543, ascomicina (un análogo etilo de FK506), AP23841, KU-0063794, INK-128, EX2044, EX3855, EX7518, AZD08055 y OSI027, donde los ingredientes activos están presentes en cada caso en forma libre o como una sal farmacéuticamente aceptable, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable (Pág. 2, Párr. 7). La anterioridad establece que se ha encontrado que un inhibidor de PI3K reduce o bloquea la fosforilación y activación de AKT de los inhibidores de mTOR y que por ende dicho documento proporciona un método para reducir o bloquear la fosforilación y activación de AKT de los inhibidores de mTOR comprendiendo la administración de un inhibidor de PI3K a un animal de sangre caliente que lo necesite (Pág. 1, Párr. 3).

7.4. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

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”.

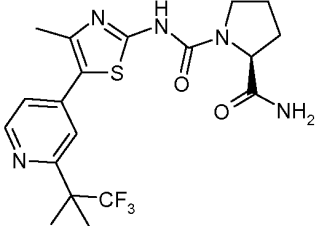
En el presente caso, la combinación reclamado(a) en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la(s) reivindicación(es) 1 está(n) referida(s) a: “Una combinación farmacéutica, que comprende:

a- El compuesto 1-({4-metil-5-[2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il}-amida) de 2-amida del ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

b- Un inhibidor de mTOR que es everolimus (RAD001), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.” (Ver radicado N° 13-252726-00006-0000).

La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la(s) reivindicación(es) 1, y las reveladas en el (los) documento(s) D1 y D2 que representa(n) el estado de la técnica:

Tabla 1

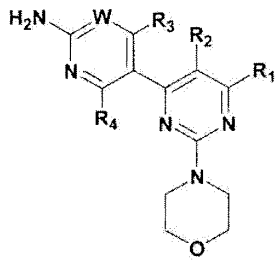
Características esenciales	D1	D2
Una combinación farmacéutica que comprende:	Una combinación farmacéutica, la cual comprende:	Una combinación farmacéutica que comprende:
El compuesto 1-({4-metil-5-[2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il}-amida) de 2-amida del ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y	Un compuesto de la fórmula (I), por ejemplo:  (Ej. 15, Pág. 55), y	Un inhibidor de fosfatidil-inositol-3-quinasa, como un derivado de pirimidina de la fórmula (I)

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:64611

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-252726

Características esenciales	D1	D2
		 y (Reiv. 1; Pág. 1, Párr. 3; Pág. 2, Párr. 7)
Un inhibidor de mTOR que es everolimus (RAD001), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.	Un agente inmunosupresor seleccionado del grupo que consiste de FK-506 y rapamicina (Pág. 37, líns. 28 – 32).	Un inhibidor de mTor como RAD001 (Reiv. 1; Pág. 1, Párr. 3; Pág. 2, Párr. 7)

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque:

El documento D2 divulga una combinación de un compuesto inhibidor de PI3K y un inhibidor de mTOR seleccionado del grupo que consiste de RAD rapamicina (Sirolimus) y derivados/análogos del mismo tal como everolimus o RAD001; CCI-779, ABT578, SAR543, ascomicina (un análogo etilo de FK506), AP23841, KU-0063794, INK-128, EX2044, EX3855, EX7518, AZD08055 y OSI027, donde los ingredientes activos están presentes en cada caso en forma libre o como una sal farmacéuticamente aceptable, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable (Pág. 2, Párr. 7). La anterioridad establece que se ha encontrado que un inhibidor de PI3K reduce o bloquea la fosforilación y activación de AKT de los inhibidores de mTOR y que por ende dicho documento proporciona un método para reducir o bloquear la fosforilación y activación de AKT de los inhibidores de mTOR comprendiendo la administración de un inhibidor de PI3K a un animal de sangre caliente que lo necesite (Pág. 1, Párr. 3).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la combinación del documento D2 consiste en que el documento D2 no menciona que el inhibidor de PI3K sea específicamente el compuesto 1-({4-metil-5-[2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il}-amida) de 2-amida del ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

No se encuentra algún efecto superior o ventaja de la combinación de la presente solicitud frente a la combinación divulgada previamente en el estado de la técnica, ya que el efecto de reducción o bloqueo de la fosforilación y activación de AKT de los inhibidores de mTOR por parte de los inhibidores de PI3K había sido divulgado con anterioridad en el documento D2. Adicionalmente, no se encuentra en la descripción algún ensayo que demuestre que la combinación del compuesto 1-({4-metil-5-[2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il}-amida) de 2-amida del ácido (S)-

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:64611

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-252726

pirrolidin-1,2-dicarboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con everolimus genera un efecto superior al de la combinación de la anterioridad.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar la combinación de un inhibidor de PI3K y un inhibidor de mTOR como everolimus (RAD001) conocida en el documento D2 para obtener una combinación alternativa”.

Sin embargo, el documento D1 divulga compuestos inhibidores de PI3K, tal como el compuesto 1-({4-metil-5-[2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil]-piridin-4-il}-tiazol-2-il)-amida de 2-amida del ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (Ej. 15, Pág. 55). El documento D1 señala que la invención allí divulgada adicionalmente comprende la combinación de un compuesto de la fórmula (I) y un agente inmunosupresor, donde dicho inmunosupresor puede ser seleccionado del grupo consistente de FK-506 y rapamicina (Pág. 38, líns. 28 – 32).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría los compuestos inhibidores de PI3K divulgados en el documento D1 en una combinación con un inhibidor de mTOR como RAD001 tal y como es sugerido por el documento D2, con la expectativa razonable de encontrar una combinación sinérgica útil en el tratamiento de enfermedades proliferativas, porque el efecto sinérgico de la combinación de un inhibidor de PI3K y un inhibidor de mTOR es conocido³, y el documento D2 divulga que los inhibidores de PI3K reducen o bloquean la fosforilación y activación de AKT de los inhibidores de mTOR, además, porque el documento D1 también sugería la combinación de los compuestos divulgados allí con compuestos inhibidores de mTOR como rapamicina y FK-506. Por lo cual el objeto de la reivindicación 1 se considera obvio.

Conclusión:

La reivindicación 1 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

Respuesta a los argumentos de (el) (los) la(s) señor(es) solicitante(s) / solicitante(s) / señora(s) solicitante(s)

La solicitante argumenta que los ejemplos del documento D1 ilustran explícitamente más de 70 compuestos diferentes, algunos de los cuales tienen mejores propiedades que el compuesto del ejemplo 15, tales como mejor afinidad como el ejemplo 35, o mejor aclaramiento (clearance) metabólico in vitro como el ejemplo 61, y una mejor inhibición de mutantes de PI3K alfa tal como el ejemplo 61, y que por lo tanto, no existe ninguna enseñanza particular en D1 que conduzca a la persona medianamente versada en la materia a elegir específicamente el compuesto del ejemplo 15 del documento D1 sobre los otros 70 compuestos ilustrados.

³ Cancer Res 2005; 65: (8). April 15, 2005. Synergistic Augmentation of Rapamycin-Induced Autophagy in Malignant Glioma Cells by Phosphatidylinositol 3-Kinase/Protein Kinase B Inhibitors.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:64611

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-252726

Frente a este argumento es importante señalar que el documento D1 enseña que el compuesto del ejemplo 15, 1-({4-metil-5-[2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il}-amida) de 2-amida del ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico, es un compuesto inhibidor de PI3K, y por su parte el documento D2 divulga que los inhibidores de PI3K reducen o bloquean la fosforilación y activación de AKT de los inhibidores de mTOR. Por lo tanto, la persona de nivel medio versada en la materia se vería motivada a combinar cualquiera de los compuestos inhibidores de PI3K divulgados en el documento D1 con un compuesto inhibidor de mTOR como el everolimus (RAD001) con la expectativa razonable de obtener un efecto sinérgico, porque dicho efecto sinérgico ya era conocido⁴ y había sido previsto por las enseñanzas del documento D2. Por lo tanto, debido a que no se encuentra que la selección específica del compuesto 1-({4-metil-5-[2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il}-amida) de 2-amida del ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico genere algún efecto inesperado, el objeto de la reivindicación 1 es obvio.

La solicitante señala que el documento D1 solo se refiere a compuestos de fórmula (I) útiles como inhibidores de PI3K, pero que a partir de dicho documento no podría inferirse inequívocamente que las combinaciones entre los inhibidores de PI3K y rapamicina son útiles. La solicitante menciona que el documento D1 no da a conocer ninguna ventaja particular de esta combinación o cualquier otra combinación de los inhibidores de PI3K y otros agentes.

Vale la pena aclarar, que el examen de nivel inventivo efectuado a la presente solicitud se basa en las enseñanzas que en conjunto divulgan los documentos D1 y D2, y no en las enseñanzas de cada uno de dichos documentos en forma independiente, y es precisamente el documento D2 el cual motivaría a la persona de nivel medio versada en la materia a combinar los compuestos divulgados en el documento D1, tal como el compuesto 1-({4-metil-5-[2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il}-amida) de 2-amida del ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico con un inhibidor de mTOR como everolimus, porque dicho documento enseña que los inhibidores de PI3K reducen o bloquean la fosforilación y activación de AKT de los inhibidores de mTOR, y lo haría con la expectativa razonable de encontrar un efecto sinérgico porque dicho efecto ya era conocido⁵.

La solicitante establece que el único ejemplo del documento D2 (Ejemplo 1) ilustra un estudio del efecto de la combinación de everolimus (RAD001) con el “compuesto 1”, 5-(2,6-di-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-4-trifluorometil-piridin-2-ilamina en las células MDA-MB231 y BT-474 de cáncer de mama, pero que el “compuesto 1” es diferente estructuralmente al compuesto de la presente solicitud, y que en consecuencia, la persona versada en la materia no se vería motivada a combinar el everolimus con el compuesto 1-({4-metil-5-[2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il}-amida) de 2-amida del ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico sino a utilizar compuestos similares estructuralmente al “compuesto 1” allí divulgado.

⁴ Idem³

⁵ Idem³

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:64611

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-252726

No se acepta el argumento de la solicitante, porque independientemente de que el documento D2 solo presente un ejemplo en el cual se combina el everolimus con un compuesto inhibidor de IP3K diferente al de la presente solicitud, el efecto logrado por la combinación del inhibidor de mTOR con el inhibidor de IP3K se debe precisamente a su mecanismo de acción, tal como lo enseña el documento D2 y como es conocido por la persona normalmente versada en la materia⁶. En consecuencia no hay razón para que la persona versada en la materia pensara que solo se podría combinar el everolimus con compuestos de estructura similar al 5-(2,6-di-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-4-trifluorometil-piridin-2-ilamina. Antes bien, en vista de la información divulgada en el documento D2 se vería motivado a probar la combinación de everolimus con otros inhibidores de IP3K con el fin de encontrar combinaciones sinérgicas alternativas para el tratamiento de cáncer.

La solicitante agrega que los ejemplos 2, 3 y 5, y sus respectivas figuras 13, 14 y 16, donde se demuestra que la combinación del compuesto 1-({4-metil-5-[2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil]-piridin-4-il}-tiazol-2-il)-amida de 2-amida del ácido (S)-pirrolidin -1,2-dicarboxílico (Compuesto I en dichos ejemplos) y everolimus (RAD001) si proporciona efectos sinérgicos pues incrementa la actividad de ambos compuestos y no solo corresponde a un efecto aditivo de ambos.

Es oportuno aclarar que, el efecto presentado por la combinación reclamada es esperado, porque el documento D2 ya enseñaba la ventaja de combinar un compuesto inhibidor de IP3K y un inhibidor de mTOR, y adicionalmente, dicho efecto ya era conocido por la persona normalmente versada en la materia⁷. En consecuencia, en vista que la solicitante no demuestra alguna ventaja o efecto superior de la combinación reclamada frente a la previamente divulgada en el documento D2, el objeto reclamado se considera obvio y sin nivel inventivo.

OCTAVO: Que de acuerdo con el objeto de la solicitud, el título quedará de la siguiente manera: “COMBINACIÓN DE EVEROLIMUS Y 1-({4-METIL-5-[2,2,2-TRIFLUORO-1,1-DIMETIL-ETIL]-PIRIDIN-4-IL}-TIAZOL-2-IL)-AMIDA) DE 2-AMIDA DEL ÁCIDO (S)-PIRROLIDIN -1,2-DICARBOXÍLICO”.

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: Declarar fundada la oposición presentada por (el) (los) la(s) sociedad(es) Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S., de acuerdo con las razones expuestas en la parte considerativa de la presente Resolución.

⁶ Idem³

⁷ Idem³

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:64611

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-252726

ARTÍCULO SEGUNDO: Denegar la patente de invención a la creación titulada “COMBINACIÓN DE EVEROLIMUS Y 1-({4-METIL-5-[2,2,2-TRIFLUORO-1,1-DIMETIL-ETIL]-PIRIDIN-4-IL]-TIAZOL-2-IL}-AMIDA) DE 2-AMIDA DEL ÁCIDO (S)-PIRROLIDIN-1,2-DICARBOXÍLICO”.

ARTÍCULO TERCERO: Notificar el contenido de la presente resolución a (el) (los) la(s) sociedad(es) Novartis AG, y a (el) (los) la(s) sociedad(es) Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S. en calidad de Opositor (a) (es) (as), advirtiéndoles 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 diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 17 Sep 2015

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor(a)

CARLOS R. OLARTE GARCIA, office@olartemoure.com

Doctor(a)

TITO NOE PARRA MURILLO, tparra@lafrancol.com

Elaboró: Juanita Catalina Rico Valbuena
Revisó: Lyna Del Carmen Mordecay Dunoyer
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez
Aprobó: JosÉ Luis Londoño FernÁndez