

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:14911

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-252726

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

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

CONSIDERANDO

PRIMERO: Que mediante Resolución No. 64611 del 17 de septiembre de 2015, la Superintendencia de Industria y Comercio denegó patente de invención a la creación denominada: “COMBINACIÓN DE EVEROLIMUS Y 1-({4-METIL-5-[2,2,2-TRIFLUORO-1,1-DIMETILETIL)-PIRIDIN-4-IL]-TIAZOL-2-IL}-AMIDA) DE 2-AMIDA DEL ÁCIDO (S)-PIRROLIDIN-1,2-DICARBOXÍLICO”, con fundamento en los artículos 18 y 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, al estimar que la invención en estudio no cumplió con el requisito de nivel inventivo, además de presentar falta de claridad.

SEGUNDO: Que mediante escrito radicado en esta Entidad el 06 de noviembre de 2015, con el No. 13-252726-00010-0000, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, la sociedad NOVARTIS AG, interpuso recurso de reposición contra la citada Resolución, con fundamento en los argumentos que a continuación se sintetizan:

Como primera medida la recurrente presenta, junto al escrito del recurso, un nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 2 reivindicaciones, argumentando que en la nueva reivindicación 1 se reclama una composición farmacéutica y en la reivindicación 2 se reclama un kit.

La sociedad recurrente argumenta que “(...) con el fin de minimizar la subjetividad y evitar que se realice un análisis en retrospectiva (“hindsight” o “a posteriori”), el examen debe relacionar la invención con la solución de un problema técnico, mediante el Método ‘problema-solución’ (...)”.

En su opinión un análisis de nivel inventivo debe contener:

“A. Identificar el estado de la técnica cercano a la invención reivindicada.

(...) me permito indicar que el Despacho considera que D1 y D2 son el estado de la técnica cercano a la invención (...) el arte previo más cercano a la invención sólo puede ser un documento del estado de la técnica, mientras que el segundo documento debe ser el que contiene una enseñanza que indicaría (...) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, como modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada, sin realizar una actividad inventiva (...) Así, no es posible establecer dos documentos como el arte previo más cercano (...) considero que D2 corresponde al estado de la técnica más cercano a la presente invención en tanto que éste divulga que los inhibidores de PI3K en combinación con

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:14911

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-252726

inhibidores de mTOR son una combinación atractiva para el tratamiento de enfermedades proliferativas (...).

B. Determinar la diferencia entre la invención y el estado de la técnica más cercano.

(...) D2 tan solo comprende un único ejemplo (Ejemplo 1) que ilustra un estudio del efecto de la combinación de everolimus (RAD 001) con un compuesto denominado Compuesto I en las células MDA-MB-231 y BT-474 de cáncer de mama (...) el compuesto I de D2 corresponde a la 5-(2,6-di-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-4-trifluorometil-piridin-2-ilamina (...) Es decir, el Compuesto I de D2 es diferente estructuralmente al Compuesto I que se prueba en la presente invención (...) en el mejor de los casos, dicha persona se vería motivada a utilizar los inhibidores mTOR estructuralmente similares al Compuesto I de D2 (...) pero no tendría ninguna motivación particular que lo condujera a buscar otros inhibidores de mTOR, en particular, inhibidores de mTOR estructuralmente diferentes aquel ilustrado (...).

C. Definir el efecto técnico causado y atribuible al elemento diferencial.

(...) Específicamente, los ejemplos 2 a 5 enseñan la combinación concomitante de los compuestos 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 (nombrado Compuesto I) y everolimus (RAD001) la cual fue probada en diferentes modelos y línea celulares (...) como es evidente, se probó la administración concomitante de dichos compuestos en modelos in vitro. Adicionalmente, los compuestos probados en los ejemplos señalados corresponden a los ahora reclamados en la composición de la reivindicación 1 y el kit de la Reivindicación 2 del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto. Asimismo, me permito presentar datos adicionales para demostrar que la combinación reivindicada resulta sinérgica de forma inesperada en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la quinas mTOR como carcinoma de pulmón, páncreas, colon, o linfoma (...).

D. Deducir el problema técnico objetivo.

Así, el problema técnico de la presente invención, consiste en ¿cómo modificar la combinación de un inhibidor de PI3K y un inhibidor mTOR como everolimus (RAD001) conocida en D2 para obtener una combinación sinérgica? (...) la combinación de la invención no busca simplemente obtener una combinación alternativa, sino que busca una combinación que sea sinérgica. En este sentido, el problema técnico de la invención planteado por el Despacho no es acertado respecto a los resultados de la presente invención (...).

E. Evaluar si la invención reivindicada, partiendo del estado de la técnica cercano y del problema técnico objetivo, habría sido obvia para la persona medianamente versada en la materia.

(...) D1 describe compuestos de Fórmula (I) los cuales pueden combinarse con diferentes agentes que pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, osteoartritis y la anosteoposis (...). Así el ejemplo 15 de D1 ilustra la síntesis del

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:14911

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-252726

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 (...) Adicionalmente, D1 enseña las diferentes combinaciones que se pueden lograr entre los compuestos de Fórmula (I), materia de D1, y otros agentes (...) Sin embargo, D1 no ilustra ninguna combinación particular entre cualquier compuesto de la Fórmula (I) y cualquier agente terapéutico, y mucho menos entre el compuesto del Ejemplo 15 y un inhibidor mTor, ni siquiera explícitamente mencionados en tal anterioridad. Por ende, las enseñanzas de D1 son de compuestos particulares y divulgaciones generales de combinaciones, que no se acercan de ninguna manera a la combinación de la presente invención (...) de qué manera la persona medianamente versada en la materia, a partir de las enseñanzas de D2, que divulga combinaciones de everolimus con 5-(2,6-di-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-4-trifluorometil-piridin-2-ilamina (...) habría podido llegar a cambiar dicho compuesto por 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 base en D1, y además tener la expectativa razonable de obtener combinaciones sinérgicas (...)."

La recurrente añade con relación al documento Synergistic Augmentation of Rapamycin-Induced Autophagy in Malignant Glioma Cells by Phosphatidylinositol 3-Kinase/Protein Kinase B Inhibitors que "dicho documento divulga el inhibidor PI3K LY294002 y el inhibidor de Akt UCN (7-hidroxi estaurosporina) de forma sinérgica sensibilizan las células U87-MG, T98G y U373-MG a la rapamicina, por medio de la estimulación a la autofagia. Sin embargo la rapamicina es estructuralmente diferente al 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 (...) solicito respetuosamente al Despacho que conteste las siguientes preguntas que surgen a partir del análisis hecho anteriormente - ¿Por qué la persona medianamente versada en la materia escogería particularmente 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, dentro de la gran cantidad de compuestos divulgados por D1 y lo cambiaría en la combinación de D2 (...) ¿Por qué la persona medianamente versada en la materia realizaría TODOS los cambios anteriormente mencionados con la expectativa de éxito sin la necesidad de experimentación exhaustiva? (...) Así la única forma en la que podría llegar a las conclusiones del Despacho, sería mediante simplemente i) buscar de una combinación de everolimus con un inhibidor cualquiera de PI3K, ii) buscar 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 en otro documento, iii) combinar estos hallazgos, lo cual sólo es obvio una vez se cuenta con el conocimiento de la presente invención y iv) ignorar los resultados de sinergia, y hacerlos obvios a través de un documento que muestra una combinación completamente diferente a la aquí reclamada (...)."

TERCERO: Que requerida la sociedad opositora LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO, LAFRANCOL S.A.S., para que se pronunciara respecto a las pruebas allegadas con el recurso, esta no hizo manifestación alguna.

CUARTO: Que dentro del contexto antes descrito, esta Entidad procede a resolver el recurso de reposición interpuesto teniendo en cuenta los argumentos de la solicitante en los siguientes términos:

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:14911

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-252726

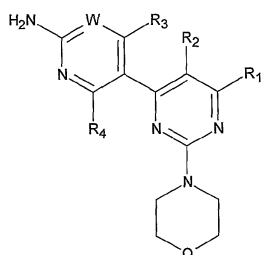
Se acepta el nuevo capítulo reivindicatorio allegado con el presente recurso, ya que no implica una ampliación de la materia inicialmente presentada, de acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486. De igual forma, la recurrente paga la tasa correspondiente por la modificación voluntaria que realiza.

Teniendo en cuenta la metodología problema-solución planteada por la recurrente, esta Oficina encuentra que:

A. Identificar el estado de la técnica cercano a la invención reivindicada.

En primer lugar se aclara a la recurrente que si bien esta Oficina indicó que D1 y D2 correspondían al estado de la técnica cercano a la invención, tal como se puede observar en la decisión recurrida, claramente se observa que el documento utilizado como el más cercano al objeto de la solicitud corresponde a D2, frente al cual esta Oficina realizó la comparación y estableció las diferencias técnicas con respecto a la materia reclamada en la presente solicitud de patente de invención; D1, por su parte, corresponde al segundo documento con el cual se estableció la enseñanza o sugerencia que permitía a la persona medianamente versada en la materia derivar de manera obvia la materia reclamada. Por lo tanto, contrario a lo indicado por la recurrente, y tal como se puede deducir de la lectura detallada de la decisión recurrida, esta Oficina en ningún momento utilizó los dos documentos citados como el arte previo más cercano, sino únicamente el documento D2.

Teniendo en cuenta lo anterior, a la recurrente le asiste razón cuando explica que el documento D2 divulga una combinación farmacéutica que comprende: 1) un inhibidor de fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3K) de fórmula:



5-(2,6-di-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-4-trifluorometil-piridin-2-ilamina, y 2) y un inhibidor mTOR seleccionado de compuestos, proteínas o anticuerpos que eligen como blanco/inhiben a los miembros de la familia mTOR cinasa, por ejemplo, RAD, rapacimina (sirolimus) y derivados/análogos de los mismos, tales como: everolimus o RAD001 o compuestos que inhiben la actividad de cinasa de mTOR uniéndose directamente a la hendidura de unión al ATP de la enzima; otros compuestos, proteínas o anticuerpos que eligen como blanco/inhiben a los miembros de la familia mTOR cinasas incluyen CCI-779, ABT578, SAR543, y ascomicina el cual es un análogo etílico de FK506. También están incluidos AP23573, AP23841, KU-0063794, INK-128, EX2044, EX3855, EX7518, AZD008055 y OSI027. Dicha combinación es utilizada en el tratamiento de enfermedades proliferativas tales como tumores benignos o malignos, carcinoma del cerebro, riñón, hígado, glándula suprarrenal, vejiga, mama, estómago, tumores gástricos, de ovarios, colon, recto, próstata, páncreas, pulmón, vagina o tiroides, sarcoma, glioblastomas, mieloma múltiple o cáncer gastrointestinal, en especial carcinoma de colon o adenoma colorectal, o un tumor de

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:14911

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-252726

cuello y cabeza, una híper-proliferación epidérmica, soriasis, hiperplasia de próstata, una neoplasia, una neoplasia de carácter epitelial, linfomas, un carcinoma mamario, o una leucemia. (pág. 1, párr. 1; pág. 2 párr. 7; pág. 3, pág.6-9, pág. 11, Párr. 3).

B. Determinar la diferencia entre la invención y el estado de la técnica más cercano.

De acuerdo a las enseñanzas del documento D2, establecidas en el numeral A, claramente se observa que la diferencia entre la citada anterioridad y la materia reclamada consiste en que no se menciona que el inhibidor de PI3K corresponda al 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; por lo cual, tanto la Oficina como la recurrente concuerdan en la diferencia establecida.

En este punto es importante recalcar que los argumentos expuestos sobre la sugerencia-motivación en este numeral no son válidos, puesto que en esta parte del análisis del método problema-solución sólo se deben establecer las diferencias entre el documento del estado de la técnica (D2) y la materia definida en el nuevo capítulo reivindicatorio allegado al recurso.

C. Definir el efecto técnico causado y atribuible al elemento diferencial.

Según lo establecido en la descripción de la solicitud y en los argumentos de la recurrente, el efecto técnico causado por la diferencia consiste en proporcionar composiciones con un efecto sinérgico tal como se refleja en los ejemplos 2 a 5, en los cuales se realizó la administración concominante del compuesto inhibidor de PI3K 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 y el compuesto inhibidor de mTOR (everolimus (RAD001), probada en diferentes modelos celulares tales como: SKBR-3 de cáncer de mama humano (pág. 45 a 48, Ej.2), BT-474 de cáncer de mama (Pág.48 a 51, Ej.3), T47-D de cáncer de mama humano (pág. 51 a 55, Ej.4) y ZR-75-1 de cáncer de mama humano (pág. 55 a 58, Ej.5.); además la recurrente presenta datos adicionales con el fin de demostrar el efecto sinérgico de la combinación reivindicada, probada en células de cáncer de pulmón NCI-H2122, en células de cáncer de páncreas I.3.3., cáncer de colon SNU-CI, cáncer de pulmón de células pequeñas NCI-H2171, linfoma difuso de células B grandes HLY-1, y linfoma de células de manto GRANTA-519.

D. Establecimiento del problema técnico objetivo a solucionar con base en el estado de la técnica más cercano:

Tal como lo plantea la recurrente, según la descripción de la solicitud y sus argumentos, el problema técnico consiste en ¿Cómo modificar la combinación de un inhibidor de PI3K y un inhibidor mTOR conocida en D2 con el fin de obtener una combinación sinérgica útil en el tratamiento de enfermedades proliferativas, en particular cáncer?

E. Comprobar que el problema técnico objetivo de la solicitud fue solucionado:

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:14911

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-252726

Teniendo en cuenta que en esta parte del análisis del método problema-solución se establece un segundo documento el cual indicaría a la persona medianamente versada en la materia como podría derivar la materia reclamada en el pliego reivindicatorio presentado con el recurso, se procede a analizar las enseñanzas dadas por el documento D1.

El documento D1 divulga compuestos inhibidores de PI3K, 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 (Ej. 15, Pág. 55), el cual es útil en el tratamiento de enfermedades proliferativas, tales como enfermedades tumorales y leucemias. La citada anterioridad indica que el inhibidor de PI3K puede encontrarse en combinación con otros agentes terapéuticos como el FK-506 y rapamicina (Pág. 37, ln 28 a 32), en forma de composición o kit (Pág.32, ln.8-11 y pág.38 ln.1 a 5).

Sin bien es cierto que la anterioridad no brinda ejemplos específicos de las combinaciones 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, esto no desvirtúa su importancia en la sugerencia-motivación de la materia reclamada en la presente solicitud, ya que D2 indica claramente que la combinación de un inhibidor PIK3 con inhibidor mTOR genera un efecto sinérgico para el tratamiento de enfermedades proliferativas, y teniendo en cuenta que 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 (divulgado en D1) al igual que el compuesto 5-(2,6-di-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-4-trifluorometil-piridin-2-ilamina (divulgado en D2) son inhibidores PIK3, la persona del oficio normalmente versada en la materia podría de manera obvia combinar el compuesto inhibidor de PIK3, divulgado en D1, con el inhibidor de mTOR divulgado en D2 y así derivar la materia reclamada en el nuevo pliego reivindicatorio, puesto que la recurrente no demostró mediante ensayos comparativos que la combinación aquí reclamada presentara un efecto inesperado o superior al efecto sinérgico en el tratamiento de enfermedades proliferativas ya conocido, dado por la combinación divulgada previamente en D2.

Ahora bien, la recurrente reitera que el compuesto inhibidor de PI3K (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), que hace parte de la combinación reclamada, es diferente en estructura química al compuesto inhibidor de PI3K (5-(2,6-di-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-4-trifluorometil-piridin-2-ilamina), que a su vez forma parte de la combinación divulgada en D2 y por tal motivo la persona del oficio normalmente versada en la materia no tendría una expectativa razonable de éxito para arribar a la materia reclamada en la presente solicitud de patente de invención, más aún cuando D2 no presenta resultados de sinergia y D1 no menciona ninguna combinación particular y comprende otros 72 compuestos inhibidores de PI3K. Sin embargo, esta Oficina mantiene su posición en el sentido que la persona medianamente versada en la materia puede derivar de manera obvia o evidente la materia reclamada, porque D2 indica claramente que la administración terapéutica de la combinación allí divulgada da como resultado un efecto benéfico, por ejemplo, un efecto terapéutico sinergista, tal como aliviar, retardar el avance de o inhibir los síntomas, menos efectos secundarios, una calidad de vida mejorada o una morbilidad disminuida, en comparación con una monoterapia que aplica solamente uno de los ingredientes farmacéuticamente activos, uso de dosis más bajas,

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:14911

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-252726

frecuencia de la dosis, entre otros (pág.11, párr.4 y pág. 12 párr. 1 y 2); además D2, muestra los efectos de la combinación sobre una de las líneas celulares de cáncer de mama que se utiliza también en la presente solicitud (pág. 14 a 15, línea celular BT474). Con el anterior argumento también se confirma que el efecto sinérgico de la combinación de un inhibidor de PI3K con un inhibidor de mTOR ya se encontraba previsto por las enseñanzas del documento D2, a pesar de que el inhibidor de PI3K allí divulgado sea diferente al utilizado en la combinación aquí reclamada. Es oportuno aclarar que si bien D1 enseña otros 72 compuestos inhibidores de PI3K, 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 también es divulgado específicamente dentro de las modalidades preferidas de la invención de la citada anterioridad (Ej. 15, Pág. 55).

Frente al desacuerdo de la recurrente al indicar que el documento “*Synergistic Augmentation of Rapamycin-Induced Autophagy in Malignant Glioma Cells by Phosphatidylinositol 3-Kinase/Protein Kinase B Inhibitors*” revela a la rapamicina como inhibidor de mTOR y al LY294002 como inhibidor de PI3K, los cuales son estructuralmente diferentes al everolimus (inhibidor mTOR) y al 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 (inhibidor de PI3K), que hacen parte de la materia reclamada en la presente solicitud de invención, esta Oficina reitera que sí existen argumentos técnicos que permiten extrapolar el efecto sinérgico de la combinación de este tipo de fármacos, ya que se conoce claramente en el estado de la técnica (D2) que la inhibición de mTOR puede inducir la señalización corriente arriba del receptor 1 del factor de crecimiento tipo insulina (IGF-1R) que da como resultado la activación de AKT en células del cáncer, y que este fenómeno juega un papel en la atenuación de las respuestas celulares hacia la inhibición de mTOR, el cual podría atenuar la actividad clínica de los inhibidores de mTOR. La misma anterioridad indica que se ha descubierto que un incremento en pAKT en aproximadamente 50% de los tumores de todos los pacientes en estudio de Fase I en pacientes con tumores sólidos avanzados (D2 pág.1, párr. 2); de tal manera que se ha descubierto que un inhibidor de PI3K reduce o bloquea la fosforilación y activación de AKT por parte de los inhibidores mTOR (D2 pág. 1, párr.3). Esta información divulgada en D2 concuerda perfectamente con aquella suministrada en la descripción de la presente solicitud (pág. 1, ln 17 a 25, pág. 2 ln 1 y 2, pág. 3 ln 1 a 6) y con la información divulgada en el artículo presentado por esta Oficina, en el cual se establece claramente que la por la interacción de un inhibidor mTOR tal como la rapamicina, con un inhibidor de PI3K tal como el LY294002, se genera un efecto sinérgico.

Por lo anterior se puede afirmar que independientemente de la estructura química del compuesto inhibidor mTOR o del compuesto inhibidor PI3K, su asociación permite obtener un efecto sinérgico en el tratamiento de enfermedades proliferativas. Además cabe destacar que en la descripción de la solicitud se indica que no sólo 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)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (inhibidor PI3K) específicamente con everolimus (RD001, inhibidor mTOR), presenta un efecto sinérgico; también se indica que otros inhibidores mTOR de estructuras químicas muy diferentes (pág.18 ln. 15 a 21 y pág.21 ln17) conllevan a este mismo efecto, tales como la rapamicina y ascomicina (análogo etílico de FK506), los

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:14911

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-252726

cuales también se encuentran dentro del alcance del documento D2 (pág.6 y pág. 8) y sugeridos en el documento D1 (pág. 37 In 32).

De acuerdo a lo anterior y teniendo cuenta las preguntas de la recurrente, en donde plantea:

“¿Por qué la persona medianamente versada en la materia escogería particularmente 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, dentro de una gran cantidad de compuestos divulgados por D1 y lo cambiaría en la combinación de D2”, la oficina considera que esto obedece a 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 conocido¹ y había sido previsto por las enseñanzas del documento D2; esto debido a que la recurrente no demostró mediante estudios comparativos un mejor efecto sinérgico de la combinación reclamada, en donde se selecciona específicamente como inhibidor PI3K al 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 frente a la combinación de otro compuesto inhibidor de PI3K 5-(2,6-di-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-4-trifluorometil-piridin-2-ilamina con everolimus (inhibidor mTOR). Así las cosas, el objeto reclamado en el pliego reivindicatorio allegado al recurso se considera obvio y una alternativa a la combinación ya conocida en el estado de la técnica.

En cuanto a la pregunta:

¿De qué manera la persona medianamente versada en la materia podría extrapolar el efecto sinérgico de una composición como el documento citado por el Despacho citado?, se reitera a la recurrente que comete el error de analizar el nivel inventivo de acuerdo a las enseñanzas del documento citado como pie de página de manera independiente puesto que fue utilizado para corroborar lo divulgado en D2. Tal como se indicó arriba, el artículo *Synergistic Augmentation of Rapamycin-Induced Autophagy in Malignant Glioma Cells by Phosphatidylinositol 3-Kinase/Protein Kinase B Inhibitors*, permite establecer que independientemente de la estructura química del compuesto inhibidor mTOR o del compuesto inhibidor PI3K utilizados de manera combinada, se obtiene un efecto sinérgico en el tratamiento de enfermedades proliferativas, debido a que la recurrente no demostró durante el trámite que su combinación presentara un efecto inesperado o sorprende frente a D2. En consecuencia no hay razón para que la persona versada en la materia pensara que sólo 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

¹ 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:14911

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-252726

información divulgada en el documento D2 y en el artículo citado se encontraría motivado a probar la combinación de everolimus con otros inhibidores de PI3K con el fin de encontrar combinaciones sinérgicas alternativas para el tratamiento de cáncer.

Con relación a la pregunta:

¿De qué manera técnica el Despacho puede concluir que D2 hace referencia a efectos sinérgicos de la única composición ejemplificada en el Ejemplo 1 de D2, cuando estos no fueron demostrados por tal anterioridad?, la oficina considera que, tal como se indicó anteriormente, D2 claramente indica la forma como se genera efecto benéfico, por ejemplo, un efecto terapéutico sinergista por la asociación de un inhibidor PI3K con un inhibidor de mTOR (D2 pág.1, párr. 2 y 3, pág.11, párr.4 y pág. 12 párr. 1 y), la cual concuerda con aquella suministrada en la descripción de la presente solicitud (pág. 1, ln 17 a 25, pág. 2 ln 1 y 2, pág. 3 ln 1 a 6) y con la información divulgada en el artículo presentado por esta Oficina, en el cual se establece claramente que la por la interacción de un inhibidor mTOR tal como la rapamicina, con un inhibidor de PI3K tal como el LY294002, se genera un efecto sinérgico.

Ahora, en cuanto a:

¿Por qué la persona medianamente versada en la materia realizaría todos los cambios anteriormente mencionados con la expectativa de éxito sin la necesidad de experimentación exhaustiva?, se reitera que ya se conocía en D2 que la combinación de un inhibidor PI3K tal como el compuesto 5-(2,6-di-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-4-trifluorometil-piridin-2-ilamina con un inhibidor mTOR como el everolimus, es beneficiosa por generar un efecto sinergista en el tratamiento de enfermedades proliferativas (efecto que es corroborado por la divulgación del artículo citado como pie de página), y teniendo en cuenta que 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 divulgado en el documento D1 es un inhibidor de PI3K, útil en el tratamiento del cáncer, la persona normalmente versada en la materia incluiría los compuestos inhibidores de PI3K divulgados en D1 en la combinación divulgada en D2, con la expectativa razonable de obtener otra combinación sinérgica alternativa a las ya conocidas para el tratamiento de enfermedades proliferativas, debido a que la recurrente no demostró durante el trámite que la materia reclamada en la presente solicitud de invención presentara un efecto técnico superior con respecto a la combinación divulgada en la anterioridad.

Con lo anterior queda demostrado que esta Oficina no realizó un análisis retrospectivo en la decisión recurrida, como erróneamente lo interpreta la recurrente, toda vez que los antecedentes del estado de la técnica fueron publicados con anterioridad a la fecha de prioridad de la presente solicitud y, adicionalmente, se relacionó la invención con un problema técnico, el cual se analizó con base en las enseñanzas combinadas de los documentos D2 y D1.

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

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:14911

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-252726

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

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Confirmar la decisión contenida en la Resolución No. 64611 del 17 de septiembre de 2015, por medio de la cual se denegó una patente de invención.

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a la sociedad solicitante NOVARTIS AG, y a la sociedad LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO, LAFRANCOL S.A.S., en calidad de Opositora advirtiéndoles que contra ella no procede recurso alguno, por encontrarse agotada la vía gubernativa.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE
Dada en Bogotá D.C., el 31 Mar 2016

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: Gloria Jacqueline Alfonso Roza
Revisó: Jesus Fernel Garcia Garcia
Revisó: Ricardo Camacho Garcia
Aprobó: JosÉ Luis Londoño FernÁndez