

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:82192

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-134651

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 20 de junio de 2014, con el N° 14-134651-00000-0000, por la(s) sociedad(es) Signal Pharmaceuticals, LLC, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE 7-(6-(2-HIDROXIPROPAN-2-IL)PIRIDIN-3-IL)-1-((TRANS)-4-METOXICICLOHEXIL)-3,4-DIHIDROPIRAZINO[2,3-B]PIRAZIN-2(1H)-ONA, UNA FORMA SÓLIDA DE LAS MISMAS Y MÉTODOS DE SU USO", que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2012/067172 del 30 de noviembre de 2012.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 699 el 10 de julio de 2014, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 6813, notificado por fijación en lista el 23 de junio de 2015, se requirió la(s) 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 la(s) solicitante(s) mediante escrito radicado bajo el N° 14-134651-00006-0000 el 18 de septiembre de 2015, respondió (respondieron) oportunamente el requerimiento formulado y presenta(n) nueva(s) reivindicación(es) 1 a 20 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. Adicionalmente, presenta(n) las solicitud(es) divisional(es) radicada(s) bajo el No 15-222362-00000-0000, el 18 de septiembre de 2015, las cuales serán estudiadas en trámites independientes y decididas en los respectivos expedientes.

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

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:82192

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-134651

tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial."

SEXTO: Que la(s) reivindicación(es) 1 a 20, no cumple(n) con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

6.1. Objeto de la invención.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de composiciones adicionales que comprendan el compuesto 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-((trans)-4- metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una composición farmacéutica que comprende 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-((trans)-4- metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona y la forma A de 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-((trans)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-B] pirazin-2(1H)-ona.

6.2 Determinación del estado de la técnica.

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 2 de diciembre 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	US2010216781	"mTOR kinase inhibitors for oncology indications and diseases associated with the mTOR/PI3K/AKT pathway "	26/agosto/2010
D3	Raymond C Rowe, Pharmaceutical press. 2009	Handbook of Pharmaceutical Excipients	2009

D1¹ divulga el compuesto 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-((trans)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona, sus isotopólogos, sales y metabolitos y composiciones que lo comprenden (Ejemplo 9, C, Reiv. 48 y 49).

¹[http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?
CC=WO & NR=2007134876&KC=&FT=E&locale=en_EP](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=2007134876&KC=&FT=E&locale=en_EP)

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:82192

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-134651

D3 divulga la utilidad del monohidrato de lactosa y del ácido esteárico como excipientes para la elaboración de formas farmacéuticas.

6.3. 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 composición reclamado(a) en la solicitud tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la(s) reivindicación(es) 1 está(n) referida(s) a: *“Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-((trans)-4- metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2[1H]-ona, ácido esteárico y monohidrato de lactosa”* (Ver radicado N° 14-134651-00006-0000)

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 D3 que representa(n) el estado de la técnica:

Tabla 1

Características esenciales	D1	D3
Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende:	Divulga composiciones que comprenden el compuesto 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-((trans)-4- metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona, una sal isotópologo o metabolito.	Enseña el uso del ácido esteárico y del monohidrato de lactosa en la elaboración de preparaciones farmacéuticas. (Págs. 359 y 697)
7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-((trans)-4- metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona, una sal isotópologo, metabolito o forma sólida del mismo,	7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-((trans)-4- metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona, una sal isotópologo o metabolito.	
junto con ácido esteárico y monohidrato de lactosa.	Ácido esteárico y lactosa (Párrs 0461 y 0475)	

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:82192

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-134651

Los documentos D1 y D3 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque:

D1 enseña el compuesto 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-((trans)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona, una sal isotópologo, metabolito y composiciones que lo comprenden (Ejemplo 9, C, Reiv. 48 y 49), la anterioridad indica que este agente puede estar formulado junto con excipientes como el ácido esteárico y la lactosa (Párrs 0461 y 0475). Las formulaciones divulgadas en D1 proveen medicamentos útiles para el tratamiento de enfermedades asociadas con Mtor/PI3K/AKT cinasa.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la composición de D1 consiste en que la anterioridad no divulga una composición específica que comprenda estos tres agentes.

Estas diferencias no parecen conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja a la composición reclamada en esta solicitud porque no presentan una mayor afinidad como inhibidor de mTOR cinasa o una ventaja farmacocinética, según lo establecido en la descripción.

El problema técnico objetivo de esta solicitud consiste en la necesidad de composiciones del agente 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-((trans)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona alternativas a las ya conocidas en el documento D1.

Sin embargo, la utilización de monohidrato de lactosa en formulaciones farmacéuticas como aglutinante, diluyente o agente de relleno ya se había divulgado en D3 (Págs. 364 y 365). De igual forma, D3 indica que el ácido esteárico es un excipiente útil en la elaboración de tabletas como agente lubricante en una concentración entre el 1 a 3% (Pág. 697).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, seleccionaría excipientes como el monohidrato de lactosa y el ácido esteárico del documento D3 para obtener formulaciones alternativas a las descritas en el documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

De manera que la solución propuesta por esta solicitud en la reivindicación 1 y en las reivindicaciones dependientes 2 – 20 es obvia y no tiene nivel inventivo.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:82192

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-134651

Respuesta a los argumentos de la(s) solicitante(s)

En respuesta al requerimiento trasladado, la solicitante argumenta que D3 es un texto de referencia general y de consulta habitual en el campo técnico, por lo cual no representa una referencia válida del estado de la técnica pues no divulga información relacionada con el desarrollo específico de la presente solicitud. El documento D3 falla completamente en motivar o favorecer la elección concreta del monohidrato de lactosa como aglutinante, diluyente o agente de relleno, razón por la que el versado en la materia no se vería en ningún momento encaminado al desarrollo de la formulación aquí propuesta. Considera la solicitante que el documento D3 daría lugar al desarrollo de un número infinito de composiciones.

Al respecto, esta Superintendencia reitera a la solicitante la falta de nivel inventivo de la presente solicitud con fundamento en la divulgación contenida en los documentos D1 y D3 trasladados mediante el oficio 6813. Esta Oficina encuentra que el arte previo ya proveía una formulación que contiene el compuesto 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-((trans)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona, una sal isotópologo o metabolito (Ejemplo 9, C, Reiv. 48 y 49), la anterioridad indica que este agente puede estar formulado junto con excipientes como el ácido esteárico y la lactosa (Párrs 0461 y 0475). Por lo tanto, las formulaciones divulgadas en D1 ya permitían la administración de este agente para el tratamiento de enfermedades asociadas con Mtor/PI3K/AKT cinasa. En consecuencia, la persona versada en la materia, enfrentada a la necesidad de proveer una formulación alternativa a la dispuesta en el arte previo, está en la capacidad de sustituir los excipientes por agentes alternativos como los divulgados en D3 con la finalidad de identificar una composición adicional a la propuesta en el arte previo, tal como la de la presente solicitud. Por lo tanto, el documento D3 sí es una anterioridad válida para evaluar el nivel inventivo de la presente solicitud, ya que este divulga el uso de monohidrato de lactosa en formulaciones farmacéuticas como aglutinante, diluyente o agente de relleno (Págs. 364 y 365). De igual forma, D3 indica que el ácido esteárico es un excipiente útil en la elaboración de tabletas como agente lubricante en una concentración entre el 1 a 3% (Pág. 697). Como se explicó anteriormente, las modificaciones realizadas por la solicitante no poseen ninguna ventaja farmacotécnica o farmacocinética sorprendente o inesperada y por lo tanto, la composición reivindicada es tan solo una alternativa carente de nivel inventivo.

Argumenta la solicitante que el desarrollo de una nueva composición se ve acompañado de un análisis exhaustivo de la interacción que surge entre excipientes, entre ingredientes activos y entre excipientes y activos, hecho que se relaciona con la naturaleza inherente de cada uno de los componentes, es decir, sus propiedades físicas y químicas.

Al respecto, esta Superintendencia considera que la selección de excipientes

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:82192

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-134651

alternativos son habilidades propias del preformulador con fundamento en sus conocimientos y experiencia. Esta Superintendencia reconoce que el trabajo de formulación y diseño de formas farmacéuticas es una tarea permanente y de gran interés para la industria farmacéutica que requiere de habilidades especiales. Sin embargo, en el caso de la presente solicitud, la formulación reivindicada solo puede considerarse como una composición alternativa, ya que la misma carece de un efecto técnico inesperado o sorprendente demostrado por la solicitante, más aun teniendo en cuenta que ya existía una formulación que permitía la administración del fármaco 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-((trans)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona, una sal isotópico o metabolito; de igual forma, la actividad de dicho agente en el tratamiento de enfermedades asociadas con Mtor/PI3K/AKT cinasa era igualmente conocida al momento de esta. En consecuencia, no es posible reconocer nivel inventivo a la composición objeto de la presente solicitud, debido a que el mismo no ha sido evidenciado. Por otra parte, tampoco existe evidencia de que las composiciones divulgadas en D1 tuviesen algún inconveniente que conllevara a la necesidad de desarrollar formulaciones alternativas para dar solución a un problema específico. Por lo cual las composiciones objeto de la presente solicitud carecen de un efecto técnico verdadero y son por lo tanto alternativas.

La solicitante presenta el documento de Bharate *et al.*, y argumenta que el reemplazo de una excipiente puede afectar de manera significativa la naturaleza química, estabilidad y biodisponibilidad de los principios activos, y en consecuencia, su eficacia terapéutica. Agrega la solicitante que la lactosa tiende a reaccionar con fármacos provistos de grupos amino, dando lugar a una adición aldehído-amina que sigue la secuencia descrita por la reacción de Maillard, y presenta ejemplos de algunos fármacos que pueden reaccionar con la lactosa. Concluye la solicitante que el proceso de preformulación y formulación no corresponde a una simple selección y combinación de excipientes sino a un proceso inventivo pres se toda vez que requiere de un análisis cuidadoso de los posibles inconvenientes que puedan presentarse, como en este caso la formación de derivados de glucosamina.

En atención a los anteriores argumentos esta Superintendencia se permite señalar que la solicitante no evidencia la formación de la adición aldehído-amina de la lactosa específicamente con el agente 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-((trans)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona objeto de la presente solicitud y tampoco existe evidencia técnica de que la lactosa u otro excipiente utilizado en las composiciones divulgadas en D1 afecten la efectividad del agente activo o lo alteren químicamente como consecuencia de algún tipo de reacción fisicoquímica. La solicitante no presenta ningún estudio o ensayo técnico que demuestre una mayor estabilidad de las composiciones de la presente solicitud que se derive de la sustitución de la lactosa por monohidrato de lactosa, por lo cual, los argumentos de la solicitante están orientados a desviar la atención pretendiendo suponer una eventual interacción fármaco-excipiente que no ha sido demostrada de manera técnica y por lo tanto no

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:82192

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-134651

existe evidencia verdadera de la solución a un problema técnico relacionado con una eventual interacción química, ya que la descripción de la presente solicitud no divulga tal problema o que el mismo sea el objetivo de un estudio de formulación. De igual forma, la solicitante presenta ejemplos de incompatibilidad entre el monohidrato de lactosa con ranitidina y el clorhidrato de Prometazina. Estos datos no se consideran evidencia técnica de una ventaja de la formulación reivindicada frente al arte previo ya que como se indicó anteriormente no existen resultados que evidencien que se haya superado algún tipo de incompatibilidad específicamente frente al compuesto de la presente solicitud, y por lo tanto, los argumentos de la solicitante se fundamentan en suposiciones carentes de sustento técnico. En consecuencia, este Despacho reitera que debido a la ausencia de evidencia técnica la formulación propuesta es tan solo una alternativa carente de nivel inventivo.

Esta Oficina se permite aclarar que para que se considere que una invención tiene nivel inventivo, la misma debe tener una o más características que implique un avance técnico comparado con el conocimiento existente. En el presente caso la composición propuesta no va más allá de la solución existente en el arte previo y sigue simplemente el progreso normal de la técnica que consiste en la sustitución de excipientes por otros igualmente conocidos y ampliamente estudiados, donde dicha sustitución no implica el ejercicio de habilidades que van más allá de las que se esperan de la persona versada en la materia, ya que las propiedades de estos sustituyentes son conocidas y están divulgadas. La presente solicitud carece de nivel inventivo ya que se fundamenta en una sustitución de excipientes sin que esto de lugar a un efecto inesperado, por lo tanto se considera que tan solo hay un intercambio de excipientes por análogos conocidos en D3 para lo cual se requiere solamente de los conocimientos básicos que posee la persona versada en la materia.

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 “COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE 7-(6-(2-HIDROXIPROPAN-2-IL)PIRIDIN-3-IL)-1-((TRANS)-4-METOXICICLOHEXIL)-3,4-DIHIDROPIRAZINO[2,3-B]PIRAZIN-2(1H)-ONA, UNA FORMA SÓLIDA DE LAS MISMAS Y MÉTODOS DE SU USO”.

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a la(s)

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:82192

Por la cual se deniega una patente de invención

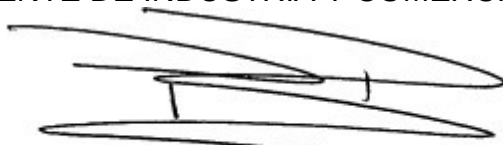
Rad. PCT/14-134651

sociedades Signal Pharmaceuticals, LLC., advirtiéndole(s) 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 20 Oct 2015

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor(a)

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, notificaciones@bc.com.co

Elaboró: Emilse Cano Urrego
Revisó: Rubiela Pacanchique Vargas
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez
Aprobó: José Luis Londoño FernÁndez