

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:42272

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-189543

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 28 de agosto de 2014, con el N° 14-189543-00000-0000, por la(s) sociedad(es) Aicuris GmbH & Co. KG, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE CONTIENE UN DERIVADO DE DIHIDROQUINAZOLINA ANTIVIRALMENTE ACTIVO", que corresponde a la solicitud internacional PCT/EP2013/054114 del 28 de febrero de 2013.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 706 del 19 de septiembre de 2014, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 13369, notificado por fijación en lista el 17 de noviembre de 2015, se requirió a la solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

CUARTO: Que la solicitante mediante escrito radicado bajo el N° 14-189543-00007-0000 del 23 de marzo de 2016, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó nueva(s) reivindicación(es) 1 a 15 que remplaza(n) las originalmente presentadas, atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo. Se aceptó el nuevo capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

QUINTO: Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina "*Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial.*"

SEXTO: Que las reivindicaciones 1 a 15 presentes en el radicado N° 14-189543-00007-0000, no cumplen con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:42272

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-189543

siguientes consideraciones:

6.1. Objeto de la invención

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de obtener composiciones solubles y estables que comprenden el compuesto ácido {8 – fluoro – 2 – [4 – (3 –metoxifenil) piperazin – 1 – il] – 3 – [2 – metoxi –5 – (trifluorometil) fenil] – 3,4 – dihidroquinazolin – 4 –il} acético, para el tratamiento de infecciones por citomegalovirus. Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio plantea la obtención de una composición farmacéutica estable para administración intravenosa que contiene ácido {8 – fluoro – 2 – [4 – (3 –metoxifenil) piperazin – 1 – il] – 3 – [2 – metoxi –5 – (trifluorometil) fenil] – 3,4 – dihidroquinazolin – 4 –il} acético, para el tratamiento de infecciones causadas por citomegalovirus.

6.2. Determinación del estado de la técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 29 de febrero de 2012, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de cual se invoca prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró (encontraron) el (los) siguiente(s) documento(s) que anticipa(n) el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	ES2284007	“Dihidroquinazolininas sustituidas con propiedades antivirales”	01/Noviembre/2007
D2	<i>International Journal of Pharmaceutics</i> . 2010. 396; 1 – 10	“Approaches to improve the stability of the antiviral agent UC781 in aqueous solutions”	30/Agosto/2010

El documento D1¹ divulga compuestos derivados de dihidroquinazolina, para el tratamiento e infecciones causadas por citomegalovirus (Pág. 1, ln. 5 – 7).

El documento D2² divulga composiciones farmacéuticas que comprende el compuesto antiviral UC781, que comprende ciclodextrinas, para incrementar la estabilidad y solubilidad de principios activos (Pág. 1, abstract).

6.3. Nivel Inventivo.

¹[http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=ES&NR=2284007T3&KC=T3&FT=D&ND=3&date=20071101&DB=worldwide.espacenet.com&locale=es_LP)

[http://ac.els-cdn.com.ezproxy.unal.edu.co/S0378517310003856/1-s2.0-S0378517310003856-main.pdf?](http://ac.els-cdn.com.ezproxy.unal.edu.co/S0378517310003856/1-s2.0-S0378517310003856-main.pdf?_tid=e65a7c1e-7996-11e5-aa91-00000aacb35e&acdnat=1445612652_8d82664a349f8abee8ed1e0f5b5242cf)

[_tid=e65a7c1e-7996-11e5-aa91-00000aacb35e&acdnat=1445612652_8d82664a349f8abee8ed1e0f5b5242cf](http://ac.els-cdn.com.ezproxy.unal.edu.co/S0378517310003856/1-s2.0-S0378517310003856-main.pdf?_tid=e65a7c1e-7996-11e5-aa91-00000aacb35e&acdnat=1445612652_8d82664a349f8abee8ed1e0f5b5242cf)

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:42272

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-189543

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 tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 se refiere a: “Una composición farmacéutica inyectable intravenosa, caracterizada porque comprende lo siguiente, específicamente: a) ácido {8 – fluoro – 2 – [4 – (3 –metoxifenil) piperazin – 1 – il] – 3 – [2 – metoxi –5 – (trifluorometil) fenil] – 3,4 – dihidroquinazolin – 4 –il} acético o un solvato o un solvato de una sal del mismo, b) un excipiente seleccionado de las ciclodextrinas y c) agua, y caracterizada asimismo porque con relación al contenido de ácido {8 – fluoro – 2 – [4 – (3 –metoxifenil) piperazin – 1 – il] – 3 – [2 – metoxi –5 – (trifluorometil) fenil] – 3,4 – dihidroquinazolin – 4 –il} acético, contiene de 1 a 10 equivalentes de ciclodextrina así como de 0 a 2 equivalentes de NaOH” (Página 11 del radicado N° 14-189543-00007-0000).

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

Tabla 1

Solicitud	D1	D2
Composición farmacéutica inyectable	Composición farmacéutica inyectable (Pág. 11, ln. 31 – 33)	Composición farmacéutica líquida (Pág. 3, col. izq., ln. 11 – 37)
Contiene ácido {8 – fluoro – 2 – [4 – (3 –metoxifenil) piperazin – 1 – il] – 3 – [2 – metoxi –5 – (trifluorometil) fenil] – 3,4 – dihidroquinazolin – 4 –il} acético	Contiene 100 – 500mg de ácido {8 – fluoro – 2 – [4 – (3 – metoxifenil) piperazin – 1 – il] – 3 – [2 – metoxi –5 – (trifluorometil) fenil] – 3,4 – dihidroquinazolin – 4 –il} acético (Pág. 54, ej. 14)	Contiene el fármaco antiviral UC781 (Pág. 2, ln. 1 – 3)
Contiene ciclodextrinas	No se menciona	Contiene sulfobutileter β – ciclodextrina (SBE – β – CD)
Contiene agua	Composiciones inyectables en solución, suspensión o emulsión (contienen agua)	Contiene agua
Contiene de 1 a 10 equivalentes de ciclodextrina por cada equivalente de ácido {8 – fluoro – 2 – [4 – (3 – metoxifenil) piperazin – 1 – il] – 3 – [2 – metoxi –5 – (trifluorometil) fenil] – 3,4 – dihidroquinazolin – 4 –il} acético; contiene 0 equivalentes de NaOH	No se menciona	La concentración de sulfobutileter β – ciclodextrina oscila entre 5 – 50mM como rango aceptable para evitar la toxicidad de la misma (Pág. 4, col. izq., ln. 24 – 27).

Como se dijo anteriormente, el documento D1 es considerado el estado de la técnica más

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:42272

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-189543

cercano a la combinación de la solicitud y descrita en la reivindicación 1, porque divulga una composición inyectable que comprende 100 – 500mg de ácido {8 – fluoro – 2 – [4 – (3 – metoxifenil) piperazin – 1 – il] – 3 – [2 – metoxi – 5 – (trifluorometil) fenil] – 3,4 – dihidroquinazolin – 4 – il} acético, para tratar infecciones causadas por citomegalovirus (Pág. 11, ln. 31 – 33; pág. 54, ej. 14).

La diferencia entre la composición de la presente solicitud con respecto a la divulgada en el documento D1, consiste en que la presente solicitud la composición comprende ciclodextrinas.

El efecto técnico asociado a esta diferencia es que se logra incrementar la solubilidad y la estabilidad de la composición de la solicitud, mediante la determinación de la eficiencia *in vitro* de las mismas (Pág. 58, tabla 1).

El problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: Como modificar la composición divulgada en el documento D1, para obtener una composición farmacéutica estable para el tratamiento de infecciones causadas por citomegalovirus.

Ahora bien, el documento D2 divulga una composición inyectable que comprende un principio activo antiviral (UC781) de baja solubilidad en agua y sulfobutileter β – ciclodextrina (SBE – β – CD), para incrementar la solubilidad y estabilidad de dicho compuesto (Pág. 1, abstract; pág. 3, col. izq., ln. 11 – 37; pág. 4, fig. 2; pág. 9, col. izq., ln. 24 – 35). Se menciona que las ciclodextrinas incrementan la solubilidad y estabilidad de fármacos de baja solubilidad mediante la formación de complejos de inclusión (Pág. 2, col. izq., ln. 34 – 50) y que además, para minimizar los riesgos de toxicidad, la concentración ideal de la ciclodextrina oscila entre 5 – 50mM (Pág. 4, col. izq., ln. 24 – 27).

Por lo tanto, una persona normalmente versada en la materia y conocedora de los conceptos divulgados en los documentos D1 y D2, sin ningún esfuerzo, modificaría la composición descrita en el documento D1, incluyendo en la composición sulfobutileter β – ciclodextrina en rango de concentración entre 5 – 50mM con el propósito de incrementar la estabilidad y solubilidad del compuesto y minimizando el riesgo de toxicidad asociado a la ciclodextrina, tal como lo sugiere el documento D2, para obtener la composición propuesta en la solicitud de manera obvia o evidente.

En consecuencia, la reivindicación 1 de acuerdo con lo divulgado en los documentos D1 y D2 carece de Nivel Inventivo.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2 a 11 no mencionan características adicionales, se considera que tales reivindicaciones tampoco tienen nivel inventivo.

La reivindicación 12 divulga “Un método para producir una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado por los siguientes pasos, específicamente: A) Disolver por lo menos un excipiente en agua, B) adicionar ácido {8 – fluoro – 2 – [4 – (3 – metoxifenil) piperazin – 1 – il] – 3 – [2 – metoxi – 5 – (trifluorometil)

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:42272

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-189543

fenil] – 3,4 – dihidroquinazolin – 4 –il} acético a la solución del paso A); C) si es necesario, adicionar al menos un azúcar o un amortiguador; D) ajustar el pH al valor deseado; E) filtrar la solución en el paso D); si es necesario realizar esterilización final bajo calor” (Pág. 62 y 63 del radicado N° 14–189543–00000–0000).

Tabla 2

Solicitud	D1	D2
Método para producir una composición farmacéutica	Método para producir una composición farmacéutica inyectable (Pág. 80, ln. 54 – 64)	Método para producir una composición farmacéutica líquida (Pág. 3, col. izq., ln. 11 – 37)
Disolver por lo menos un excipiente en agua	Disolver polietilenglicol 400 en agua	Disolver 5g de sulfobutileter – β – ciclodextrina en una solución buffer
Adicionar ácido {8 – fluoro – 2 – [4 – (3 –metoxifenil) piperazin – 1 – il] – 3 – [2 – metoxi –5 – (trifluorometil) fenil] – 3,4 – dihidroquinazolin – 4 –il} acético a la solución	Adicionar ácido {8 – fluoro – 2 – [4 – (3 –metoxifenil) piperazin – 1 – il] – 3 – [2 – metoxi –5 – (trifluorometil) fenil] – 3,4 – dihidroquinazolin – 4 –il} acético a la solución	Adicionar el compuesto antiviral UC781
Adicionar al menos un azúcar o un amortiguador	No se menciona	La solución comprende un buffer de fosfato 10mM
Ajustar el pH	No se menciona	Se ajusta a pH 7.0 con NaOH
Filtrar la solución	Se esteriliza mediante filtración (membrana de 0.22 μ m)	Se filtra la solución con membrana de 0.22 μ m
Si es necesario realizar esterilización final bajo calor	No se menciona	Esterilización de la solución en autoclave a 121.8°C por 15min

El documento D1 es considerado el estado de la técnica más cercano a al método de obtención de la composición de la solicitud y descrita en la reivindicación 12, porque divulga un método de obtención de una solución inyectable que comprende ácido {8 – fluoro – 2 – [4 – (3 –metoxifenil) piperazin – 1 – il] – 3 – [2 – metoxi –5 – (trifluorometil) fenil] – 3,4 – dihidroquinazolin – 4 –il} acético, donde se disuelve polietilenglicol 400 junto al principio activo y se esteriliza por filtración en membrana de 0.22 μ m (Pág. 80, ln. 54 – 64).

La diferencia entre el proceso de la presente solicitud con respecto al divulgada en el documento D1, consiste en que la presente solicitud el proceso comprende la adición de un buffer para ajustar el pH y si es posible, esterilizar con calor.

Esta diferencia confiere el efecto técnico de incrementar la solubilidad y la estabilidad de la composición de la solicitud, mediante la determinación de la eficiencia *in vitro* de las mismas (Pág. 58, tabla 1

El problema técnico objetivo que se pretende resolver es el siguiente: Como modificar el método divulgada en el documento D1, para obtener un proceso alternativo que conduzca a fabricar una composición para el tratamiento de infecciones causadas por citomegalovirus.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:42272

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-189543

El documento D2 divulga un método para obtener una composición inyectable que contiene el compuesto antiviral UC781, donde el compuesto antiviral se disuelve con un excipiente (sulfobutileter – β – ciclodextrina) en solución acuosa de fosfato buffer 10mM a pH 7 (ajustable con NaOH), donde dicha solución se filtra por membrana de 0.22 μ m y en alguno de los pasos se puede incluir un proceso de esterilización por autoclave a 121.8°C por 15 minutos (Pág. 3, col. izq., ln. 11 – 37).

Por lo tanto, una persona normalmente versada en la materia y conocedora de los conceptos divulgados en los documentos D1 y D2, sin ningún esfuerzo, modificaría el proceso descrito en el documento D1, incluyendo una solución buffer de fosfato 10mM a pH 7 ajustable con NaOH y opcionalmente incluir un proceso de esterilización por calor, tal como lo sugiere el documento D2, para obtener la composición propuesta en la solicitud de manera obvia o evidente.

En consecuencia, la reivindicación 12, de acuerdo a lo divulgado en los documentos D1 y D2, carece de nivel inventivo.

Las reivindicaciones dependientes 13 a 15 no mencionan características inventivas adicionales a las comprendidas dentro del objeto de la reivindicación 1. Por lo tanto, estas reivindicaciones también carecen de nivel inventivo.

La solicitante afirma que frente a los argumentos presentados por este Despacho, se manifiesta el desacuerdo en el sentido que el documento D1 divulga compuestos derivados de dihidroquinazolina para el tratamiento de infecciones vírales causadas por citomegalivirus, dentro de los cuales está incluido el compuesto ácido {8 – fluoro – 2 – [4 – (3 – metoxifenil) piperazin – 1 – il] – 3 – [2 – metoxi – 5 – (trifluorometil) fenil] – 3,4 – dihidroquinazolin – 4 – il} acético, con sus respectivas composiciones para administración intravenosa pero este documento no divulga ninguna composición que contiene una ciclodextrina y tampoco se refiere a ningún aspecto relacionado con la solubilidad o estabilidad de dicho compuesto dentro de la composición. Por otro lado, el documento D2 divulga una composición que comprende un compuesto antiviral (diferente al reclamado en la solicitud) y que por lo tanto no se puede extrapolar conclusiones del comportamiento de dos compuestos diferentes dada la diferencia entre sus propiedades fisicoquímicas. Además, la solicitante señala que el compuesto del documento D2 no es lo suficientemente estable en ciclodextrina ni en otros disolventes y que la conclusión sugerida en el documento D2 es que la solución se puede estabilizar con Tween 80 y DMSO o EDTA en combinación con ácido cítrico. Por lo tanto, las enseñanzas referidas en los documentos D1 y D2 no conducen a que la persona versada en la materia no pueda obtener la composición propuesta en la presente solicitud, donde se demuestra que la inclusión de ciclodextrinas mejoran de manera sorprendente la solubilidad y estabilidad del principio activo.

De acuerdo a lo anterior, este Despacho aclara que contrario a lo manifestado por la solicitante, los documentos D1 y D2 si divulgan las enseñanzas para que una persona normalmente versada en la materia logre obtener la composición propuesta en la solicitud, porque el documento D1 divulga una composición farmacéutica inyectable que comprende 100 – 500mg de un compuesto antiviral derivado de dihidroquinazolina como es el ácido {8

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:42272

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-189543

– fluoro – 2 – [4 – (3 –metoxifenil) piperazin – 1 – il] – 3 – [2 – metoxi –5 – (trifluorometil) fenil] – 3,4 – dihidroquinazolin – 4 –il} acético (Pág. 80, ln. 54 – 64), donde la diferencia entre la composición descrita en la solicitud con respecto al a divulgada en el documento D1 corresponde a que la composición de la solicitud contiene una ciclodextrina, cuyo efecto técnico asociado es que las composiciones de la solicitud presentan mejor solubilidad y mayor estabilidad, plenamente reconocido por esta Oficina. Sin embargo, el documento D2 divulga composiciones que comprenden un agente antiviral UC781 y sulfobutileter – β – ciclodextrina, donde este documento sugiere que la ciclodextrina debe estar en concentración de 5 – 50mM para minimizar la toxicidad asociada a la misma y donde este tipo de composiciones confieren estabilidad y solubilidad al principio activo, teniendo en cuenta que en el estado de la técnica sugiere que la inclusión de ciclodextrinas incrementa la solubilidad y la estabilidad de principios activos que son ampliamente conocidos como insolubles mediante la formación de complejos de inclusión (Pág. 2, col. izq., ln. 34 – 50; pág. 3, col. izq., ln. 11 – 37; pág. 4, col. izq., ln. 24 – 27). Por lo tanto, el documento D2 si proporciona conceptos y enseñanzas suficientes para que la persona normalmente versada en la materia logre modificar la composición divulgada en el documento D1 e incluya la sulfobutileter – β – ciclodextrina en la proporción sugerida como segura, con el propósito de que la inclusión de esta ciclodextrina incremente la solubilidad y estabilidad del compuesto activo dentro de la composición. Por lo tanto, el objeto de la solicitud se puede considerar obvio a la luz de lo divulgado en el estado de la técnica.

SÉPTIMO: Que de acuerdo con la modificación presentada por la sociedad solicitante, se modifica el título de la solicitud el cual quedará de la siguiente manera: “UNA COMPOSICIÓN QUE COMPRENDE EL COMPUESTO ÁCIDO {8 – FLUORO – 2 – [4 – (3 –METOXIFENIL) PIPERAZIN – 1 – IL] – 3 – [2 – METOXI –5 – (TRIFLUOROMETIL) FENIL] – 3,4 – DIHIDROQUINAZOLIN – 4 –IL} ACÉTICO Y CICLODEXTRINA COMO EXCIPIENTE”.

En conclusión, teniendo en cuenta que los argumentos de la solicitante no desvirtúan de manera alguna las objeciones a la patentabilidad ya sustentadas, el Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada “UNA COMPOSICIÓN QUE COMPRENDE EL COMPUESTO ÁCIDO {8 – FLUORO – 2 – [4 – (3 –METOXIFENIL) PIPERAZIN – 1 – IL] – 3 – [2 – METOXI –5 – (TRIFLUOROMETIL) FENIL] – 3,4 – DIHIDROQUINAZOLIN – 4 –IL} ACÉTICO Y CICLODEXTRINA COMO EXCIPIENTE”.

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a la(s) sociedad(es) Aicuris GmbH & Co. KG, advirtiéndole(s) que contra ella(s) procede el recurso de reposición,

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:42272

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-189543

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 27 Jun 2016

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor(a)

JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS, INFO@MDELAW.COM

Elaboró: Dayron Alexander Ramirez Reyes

Revisó: Olga Rosa Gonzalez Fonseca

Revisó: Jose Luis Salazar Lopez

Aprobó: José Luis Londoño FernÁndez