

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 58461

Ref. Expediente N° NC2016/0000739

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

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. 42272 del 27 de junio de 2016, la Superintendencia de Industria y Comercio denegó patente de invención a la creación denominada: “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”, tramitada en el expediente No. 14-189543, con fundamento en el artículo 18 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.

SEGUNDO: Que mediante escrito radicado en esta Entidad el 08 de agosto de 2016, con el No. NC2016/0000739, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, la sociedad AICURIS GMBH & CO. KG interpuso recurso de reposición contra la citada Resolución, con fundamento en los argumentos que a continuación se sintetizan:

Posteriormente, la recurrente presenta el día 04 de Noviembre de 2016, un memorial de alcance con el fin de complementar la argumentación brindada en el Recurso de Reposición interpuesto el 08 de agosto de 2016.

Frente al documento D1 la recurrente indica que “(...) en la página 80, líneas 54 a 64 de D1 (ES2284007) se describe una composición que se dice que es una ‘Solución que puede administrarse por vía intravenosa’. La solución contiene 10 a 500 mg del compuesto del Ejemplo 1 (es decir, ácido {8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)-piperazina-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolina-4-il}acético), 15 g de polietilenglicol, 400 y 250 g de agua para inyección. Por tanto el solicitante está de acuerdo con el examinador en que D1 no divulga ninguna composición que contiene una ciclodextrina. De hecho en D1 no hay ninguna mención de ciclodextrinas (...) ni de la solubilidad, ni de la posibilidad de utilizar ciclodextrinas en combinación con el Letermovir, ni da indicación alguna sobre si el producto disuelto tendrá suficiente actividad o quedará ‘secuestrado’ por la ciclodextrina o si la eficacia del acoplamiento evitará el tener que añadir cantidades inviables de ciclodextrina”.

La recurrente argumenta que de acuerdo con D2 “la sustancia antiviral descrita en ella, que es activa contra el VIH, debe ser disuelta en Captisol o ya se encuentra disuelta en Captisol para ser aplicable (ver Materiales y Métodos). La estructura química de la sustancia activa (A) contra el VIH es químicamente diferente de Letermovir; es decir, el compuesto de la formulación de la presente invención (...) el Letermovir es un zwitterion, es decir, una sustancia eléctricamente neutra pero que tiene cargas formales positivas y negativas sobre átomos diferentes. El comportamiento de los zwitteriones es muy particular, y son únicamente solubles en un rango muy limitado de pH (...) La sustancia activa (A) divulgada en D2 no es un zwitterion, y la persona del oficio normalmente versada en la materia nunca habría podido esperar que tuviese un comportamiento parecido o siquiera análogo al Letermovir (...)”.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 58461

Ref. Expediente N° NC2016/0000739

Con relación al efecto técnico asociado por el uso de la ciclodextrina, la recurrente afirma que *“(…) Los experimentos adicionales llevados a cabo por los inventores demuestran que las ciclodextrinas, no solo solubilizan el Letermovir sino que además evitan que quede ‘secuestrado’. En este sentido, adjuntamos como Anexos 1,2 y 3 (…) cabe destacar el hecho de que la constante de acoplamiento entre el Letermovir y la hidroxipropil-beta-ciclodextrina es de 202 M-1 (Ver el anexo 3) (…) Una constante de acoplamiento de 202 M-1 implica que el Letermovir y la ciclodextrina quedan fuertemente unidos, pero al mismo tiempo el Letermovir puede ejercer su actividad biológica (…) la adición de ciclodextrina (al menos en el rango estudiado de 5% a 30% de concentración), permite solubilizar más Letermovir (…) Además, la eficiencia en la formación del complejo es 0,161. (…) En este caso, la eficiencia de 0,161 significa que sólo es necesario añadir 7 moléculas de ciclodextrina por cada molécula de Letermovir, una cantidad asumible para la formulación de un medicamento (…) Fue sorprendente e inesperado que Letermovir en las formulaciones de ciclodextrina de la invención daría lugar a una excelente solubilidad y estabilidad (…) Los estudios de estabilidad que se describen en la página 46 de la traducción al español (epígrafe ‘C’. Medición de la estabilidad), demuestran que las composiciones de la invención son estables, incluso semanas después de su preparación. Por el contrario, aquellas que no llevan ciclodextrinas no permiten siquiera preparar disoluciones claras (epígrafe ‘D’) ensayos comparativos para composiciones farmacéuticas fijas, demostrando claramente el efecto sorprendente obtenido y que permite por primera vez hacer disoluciones inyectables de este valioso producto”.*

Frente a la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 y D2, la recurrente afirma que *“(…) Los compuestos descritos en D1 y D2 son estructuralmente distintos, e incluso tienen una naturaleza y comportamientos a priori muy diferentes, uno es un zwitterion (D1) y el otro no (D2). Tampoco un comentario en D2 sobre la posibilidad de utilizar, en general, ciclodextrinas puede considerar un indicativo de probabilidades razonables de éxito en el caso concreto del Letermovir. En algunas ocasiones las ciclodextrinas pueden ayudar, y otras no (…) el solicitante considera que la enseñanza de D2 (que está resumida arriba), no guiaría a una persona experta en la técnica cuando parte de D1 hacia una formulación aplicable clínicamente del compuesto Letermovir, zwitteriónico, y por lo tanto dependiente del pH con ciclodextrinas, aunque el Captisol mencionado en D2 es un tipo de ciclodextrina (…) A la vista de las observaciones anteriores (…) la divulgación de D1, por sí solo o en combinación con la divulgación de D2, no hace que la invención reivindicada resulte obvia”.*

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

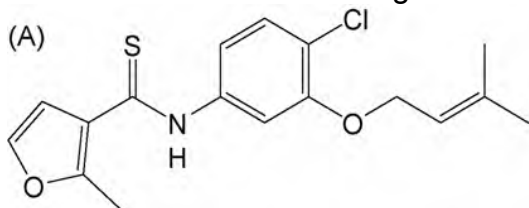
Con respecto al documento D1, esta Oficina encuentra que divulga compuestos derivados de dihidroquinazolininas sustituidas, dentro de los cuales se encuentra el ácido {8 – fluoro – 2 – [4 – (3–metoxifenil) piperazin – 1 – il] – 3 – [2 – metoxi – 5 – (trifluorometil) fenil] – 3,4 – dihidroquinazolin – 4 – il} acético (pág. 54, ej.14), los cuales pueden ser administrados por vía intravenosa (Ver pág. 11, lín. 29 a 33). Específicamente la citada anterioridad revela una composición para administración intravenosa que comprende 10-500 mg del compuesto ácido {8 – fluoro – 2 – [4 – (3–metoxifenil) piperazin – 1 – il] – 3 – [2 – metoxi – 5 – (trifluorometil) fenil] – 3,4 – dihidroquinazolin – 4 – il} acético, 15 g de polietilenglicol 400 y 250 g de agua para inyectables (pág. 11, lín. 31 – 33; pág. 54, ej. 14, pág. 80, lín. 54 a 64). Entonces, tal como se ha manifestado a lo largo del trámite administrativo y lo indica la recurrente, la diferencia entre la composición farmacéutica inyectable para administración intravenosa reclamada en la presente solicitud de patente de invención y la divulgada en el documento D1 radica en que incluye una ciclodextrina. Es importante resaltar, que le asiste la razón a la recurrente en cuanto a que D1 no sugiere la inclusión de este excipiente.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 58461

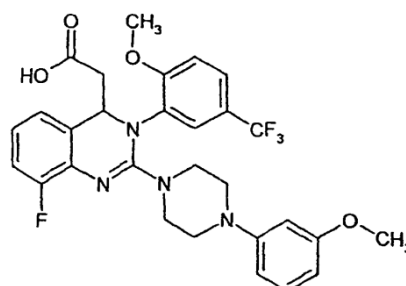
Ref. Expediente N° NC2016/0000739

Frente a D2, esta Oficina encuentra que enseña composiciones que comprenden el agente antiviral UC781 en soluciones acuosas. El objeto del estudio de la citada anterioridad consistió en: 1) Desarrollar complejos de inclusión del UC781 con SBE-beta-ciclodextrina y HP-beta-ciclodextrina con el fin de evaluar la estabilidad de dichos complejos en función del tiempo ; 2) Evaluar el efecto de varios antioxidantes sobre la degradación del antiviral UC781 en soluciones stock y en complejos del UC781 y SBE-beta-ciclodextrina. El artículo citado indica que el uso de las ciclodextrinas incrementa la solubilidad y estabilidad de fármacos con baja solubilidad mediante la formulación de complejos de inclusión, además de minimizar los riesgos de toxicidad (pág. 1, abstract; pág. 2, col. izq., lín. 34 – 50, col. der, lín.9-14; pág. 3, col. izq., lín. 11 – 37; pág. 4, fig. 2, pág. 4, col. izq., lín. 24 – 27; pág. 9, col. izq., lín.24 – 35. Sin embargo, D2 hace referencia a un agente antiviral denominado UC781 representado por la



fórmula

el cual efectivamente presenta diferencias



estructurales drásticas con respecto al compuesto que hace parte de las características técnicas esenciales de la composición farmacéutica inyectable intravenosa reclamada en la presente solicitud de patente de invención. Así las cosas, le asiste la razón a la recurrente en el sentido de que a partir de lo divulgado en el documento D2 no hubiese sido obvio esperar que el comportamiento de compuesto antiviral UC781 en un complejo formado con ciclodextrina pudiera ser extrapolado a un complejo conformado por el compuesto ácido {8 – fluoro – 2 – [4 – (3-metoxifenil) piperazin – 1 – il] – 3 – [2 – metoxi – 5 – (trifluorometil) fenil] – 3,4 – dihidroquinazolin – 4 – il} acético (Letemovir) con una ciclodextrina.

En lo relacionado con el efecto técnico, esta Oficina encuentra que en los anexos 1,2 y 3 se realizan estudios de solubilidad de fase en donde se determinó: 1) que la ciclodextrina HPBCD enseña una solubilidad de saturación superior a la de la SBEB CD (Captisol®); 2) se encontró que la solubilidad de saturación del letermovir aumentó linealmente en el rango de concentraciones de 5-30% para la HPBCD lo que indica que en la formación del complejo participa 1 molécula de HPBCD y 1 o más moléculas de letermovir; 3) se calculó la constante de acoplamiento entre el letermovir-ciclodextrina la cual fue de 202 M⁻¹; 4) se calculó la eficiencia en la formación de complejos, la cual se encuentra representada por un valor 0.161 y significa que aproximadamente 1 de cada 7 moléculas de CD participa en la formación de complejos. De acuerdo con los resultados obtenidos, se puede concluir que la adición de HPBCD en las composiciones que contienen letermovir asegura la formación de un complejo fuerte sin afectar su perfil farmacocinético ni su efecto farmacológico tras la administración parenteral. Adicionalmente, en el literal C. “Medición de la estabilidad” se reporta que la composición reclamada en la presente solicitud de patente de invención es estable durante dos, tres y seis semanas 2-8°C, 25°C, 40°C, mientras que la composición que no contiene ciclodextrina no permite obtener soluciones claras.

Así las cosas, para una persona medianamente versada en la materia no hubiera sido obvio tener en cuenta la información dada a conocer en D2, la cual se encuentra relacionada con una composición líquida que comprende un complejo ciclodextrina-agente antiviral UC781 y combinarla con la información contenida en el documento D1 en la cual se divulgan

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 58461

Ref. Expediente N° NC2016/0000739

composiciones para administración intravenosa del compuesto ácido {8 – fluoro – 2 – [4 – (3– metoxifenil) piperazin – 1 – il] – 3 – [2 – metoxi – 5 – (trifluorometil) fenil] – 3,4 – dihidroquinazolin – 4 – il} acético (letermovir) con el fin de desarrollar o lograr otras composiciones para administración intravenosa del compuesto letermovir que comprenden una ciclodextrina como la reclamada en la presente solicitud de patente de invención.

Por lo anterior, esta Oficina encuentra que la materia reclamada en la presente solicitud de patente de invención definida en las reivindicaciones 1 a 15, presentadas con el radicado No. 14-189543-00007-0000, es novedosa y presenta un efecto que se considera sorprendente frente a lo revelado en los documentos citados del estado de la técnica.

CUARTO: De acuerdo con lo anteriormente expuesto, en el presente caso las reivindicaciones 1 a 15 incluidas en el escrito radicado bajo el No 14-189543-00007-0000 cumplen con los requisitos de patentabilidad de que trata el artículo 14 de la Decisión 486 y, en consecuencia, este Despacho encuentra procedente conceder para las mismas la patente solicitada.

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

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Revocar la decisión contenida en la Resolución No 42272 del 27 de junio de 2016, por medio de la cual se denegó una patente de invención.

ARTÍCULO SEGUNDO: Otorgar patente de invención a la solicitud que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), para 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”

Clasificación IPC: A61K 9/08// 9/00; A61K 47/18 // 47/40 // 31/00; C07D 417/12.

Reivindicación(es): 1 a 15 incluidas en el radicado N° 14-189543-00007-0000

Titular(es): AICURIS GMBH & CO. KG

Domicilio(s): Wuppertal, Alemania.

Inventor(es): Kerstin Paulus; Wilfried Schwab; Dominique Grunder; Peter Van Hoogevest.

Prioridad(es) N° 10 2012 101 680.1 **Fecha:** 29 de Febrero de 2012 **País:** DE.

Solicitud internacional N°: PCT/EP2013/054114 **Fecha:** 28 de Febrero de 2013

Vigente desde: 28 de Febrero de 2013 **Hasta:** 28 de Febrero de 2033

ARTÍCULO TERCERO: El titular tendrá los derechos y las obligaciones establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y en las demás disposiciones legales vigentes sobre propiedad industrial, precisando que para mantener vigente la patente se deberá

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Resolución N° 58461

Ref. Expediente N° NC2016/0000739

cancelar la tasa anual de mantenimiento, conforme lo dispone el artículo 80 de la referida norma comunitaria.

ARTÍCULO CUARTO: Notificar el contenido de la presente resolución a la sociedad solicitante AICURIS GMBH & CO. KG, advirtiéndole que contra ella no procede recurso alguno, por encontrarse agotada la vía administrativa.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los 18 de septiembre de 2017



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO
Superintendente de Industria y Comercio