

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

Oficio N° 13243

Ref. Expediente N° NC2016/0000629

Señor(a)
DEZIMA PHARMA B.V.
notificaciones@clarkemodet.com.co

Asunto: PATENTE DE INVENCION - PCT

Patente de Invención	PT	Patente de Modelo de Utilidad			
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	PCT	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/NL2014/050068				
Fecha de Presentación Internacional	5 de febrero de 2014				

Como resultado del examen de fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	NC2016/0000629	4 de agosto de 2016
Reivindicaciones:	NC2016/0000629	4 de agosto de 2016
	NC2016/0000629	27 de febrero de 2017

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

Oficio N° 13243

Ref. Expediente N° NC2016/0000629

	NC2016/0000629	12 de febrero de 2018
	NC2016/0000629	20 de septiembre de 2018
Respuesta del solicitante:	NC2016/0000629	20 de septiembre de 2018

2. Modificaciones aceptadas

Se acepta el nuevo capítulo reivindicatorio (Radicado NC2016/0000629 del 20 de septiembre de 2018) porque no se amplía el objeto de la solicitud.

3. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del capítulo primero del Título 10 de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 24 del capítulo reivindicatorio (NC2016/0000629 del 20 de septiembre de 2018).

Título de la solicitud: *“INHIBIDOR DE PROTEÍNA DE TRANSFERENCIA DEL ÉSTER DE COLESTERILO (CETP) Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN DICHO INHIBIDOR”* (modificado radicado No. NC2016/0000629 del 12 de febrero de 2018).

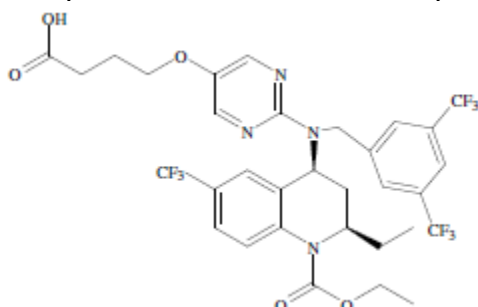
El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de agentes terapéuticos novedosos y composiciones para reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular (CVD) residual.

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

Oficio N° 13243

Ref. Expediente N° NC2016/0000629

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una composición farmacéutica que comprende 1 a 25 mg del compuesto A:



El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K31/506; A61P3/06; A61P9/00.

4. De la solicitud de patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La reivindicación 1 no es concisa porque se refiere a cualquier composición farmacéutica posible que comprenda de 1 a 25 mg de compuesto A. En este sentido, es importante señalar que si bien es cierto que una invención no está limitada por los ejemplos allí ilustrados, el capítulo reivindicatorio actualmente presentado corresponde a solicitud general, que comprende una gran cantidad de composiciones, para las cuales no existe evidencia técnica de su verdadero desarrollo y utilidad.

La reivindicación 24 se caracteriza porque la composición se formula como una forma de dosificación unitaria individual. Esto no se considera un elemento técnico esencial de una formulación y está relacionado con un método de tratamiento de dosis unitaria.

Descripción (Art 28 D 486)

La composición reclamada carece de sustento descriptivo debido a la falta de ejemplos de formulación, métodos de elaboración de las mismas y de ensayos relacionados con la valoración de formulaciones específicas que hayan permitido resolver algún problema técnico. La descripción solo hace referencia general a posibles excipientes y direcciona al "The Handbook of Pharmaceutical Excipients" y "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", como textos para formular

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

Oficio N° 13243

Ref. Expediente N° NC2016/0000629

formas de dosificación oral (pag. 20), en consecuencia, no existe evidencia de un verdadero desarrollo de una formulación farmacéutica por parte del solicitante.

El ejemplo de ensayo 1, evalúa la actividad de CETP en una muestra de plasma in vitro, donde el compuesto se disuelve en MSO, sin embargo, el estudio no está relacionado con la evaluación de una formulación farmacéutica específica del compuesto A, no se incluye en la descripción del ensayo una divulgación de una formulación de A, y este ensayo está orientado a determinar la IC₅₀ del activo (pág. 23).

De igual forma, durante la descripción del ensayo ex vivo se indica que el compuesto se administró oralmente en una suspensión de 0.5% de carboximetilcelulosa de sodio en un volumen de 10 mL/kg. Sin embargo, este estudio no evalúa alguna ventaja o problema resuelto mediante una formulación específica con respecto a otras composiciones y está direccionado a determinar la actividad del compuesto inhibidor de CETP, específicamente el porcentaje de inhibición ex vivo.

Finalmente, en el ejemplo 2 que se divulga un estudio en donde se administra el compuesto CEPT a sujetos, no se describe una formulación farmacéutica específica evaluada, el estudio se limita a describir las dosis y rutina de administración (págs. 26 y 27). En consecuencia, este estudio tampoco aporta información relacionada con el problema resuelto a través de las formulaciones pretendidas, y se limita a la determinación parámetros de dosificación.

5. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación internacional: 5 de febrero de 2014, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	EP1730152	"Tetrahydroquinoline Derivatives and a Process for Preparing the Same"	13/diciembre/2006
D2	Art 1*	"Dose-Response Information to Support Drug Registration"	21/Octubre/2004

* Guideline for Industry. Dose-Response Information to Support Drug Registration. ICH-E4, FDA, 1994.

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

Oficio N° 13243

Ref. Expediente N° NC2016/0000629

El documento D1¹ divulga preparaciones farmacéuticas que comprenden compuestos derivados de tetrahydroquinolina, los cuales tienen actividad contra proteína de transferencia del éster de colesterilo (CETP) (Párrafo [0001]). Adicionalmente, el documento D1 enseña formas de preparación de estos compuestos (Párrafo [0143]) y formas farmacéuticas que los contienen (Párrafos [0060] y [0061]).

El documento D2² enseña que la determinación de la relación entre la dosis, concentración del fármaco, concentración de fármaco en sangre, y respuesta clínica (efectividad y efectos indeseados) es importante para proveer un uso seguro y efectivo de un fármaco en cada paciente. Esta información permite determinar una adecuada dosis de inicio, y la mejor forma de ajustar la dosis a las necesidades de un paciente particular y las dosis a partir de las cuales es poco probable lograr un beneficio agregado o pueden producir efectos secundarios inaceptables (introducción).

6. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende 1 a 25 mg del compuesto A o una sal de calcio, potasio o sodio del mismo (Radicado No. NC2016/0000629 del 20 de septiembre de 2018).

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Composición farmacéutica	Composición farmacéutica	---
Compuesto A	Compuesto	---

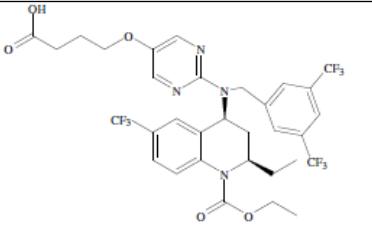
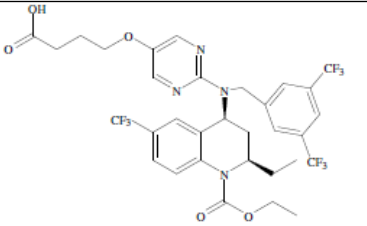
1<https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=EP14649648&recNum=1&maxRec=&office=&prevFilter=&sortOption=&queryString=&tab=NationalBiblio>

2<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM073115.pdf>

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 13243

Ref. Expediente N° NC2016/0000629

	 éster etílico del ácido de (2R,4S)-4-([3,5-Bis(trifluorometil)bencil]-[5-(3-carboxipropoxi)-pirimidin-2-il])amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (ejemplos, 178, 179 y 180)	
sal de calcio, potasio o sodio 1 a 25 mg	sal de calcio, potasio o sodio 1 a 25 mg	--- metodología de investigación para la determinación de las dosis de un fármaco apropiadas para un paciente mediante datos dosis-respuesta. (documento completo)

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la presente solicitud, ya que da a conocer de manera explícita el compuesto éster etílico del ácido de (2R,4S)-4-([3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-(3-carboxipropoxi)-pirimidin-2-il])amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico, que corresponde al compuesto A de la presente solicitud. De igual forma, enseña la obtención de la sal hemicálcica, de potasio y de sodio de este compuesto (ejemplos 178, 179 y 180). D1 indica que los compuestos y sus sales pueden ser formulados en preparaciones farmacéuticas junto con vehículos convencionales, donde las formulaciones preferidas son para administración oral, en composiciones sólidas entre las que se encuentran tabletas o cápsulas, o en formulaciones líquidas como soluciones, suspensiones o emulsiones (párrs. [0057], [0060] y [0061]). La dosis del compuesto o de sus sales se encuentra preferiblemente en el rango entre 0.1 a 10 mg/kg/día, lo cual varía dependiendo de la ruta de administración, la edad, la masa corporal y la condición o severidad de la enfermedad del paciente (párr. [0062]).

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

Oficio N° **13243**

Ref. Expediente N° NC2016/0000629

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y las formulaciones de D1 consiste en que el solicitante especifica que la composición comprende 1 a 25 mg del compuesto A o una sal de calcio, potasio o sodio del mismo.

El efecto que logra esta diferencia consiste proveer composiciones con una dosis del compuesto A efectiva en el tratamiento de sujetos con enfermedades cardiovasculares.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo determinar la dosis efectiva para la inhibición de la proteína de transferencia del éster de colesterilo (CETP), para el compuesto de fórmula A divulgado en D1 y poder seleccionar composiciones farmacéuticas adecuadas que provean dicha dosis?.

Sin embargo, la importancia de la determinación de las dosis adecuadas de un agente activo con base en el estudio de dosis respuesta mediante concentraciones seleccionadas para establecer dosis de inicio, pasos de titulación de dosis y dosis máxima recomendadas basadas en diferentes percepciones de relación riesgo beneficio, ya se encuentran divulgadas en D2 (documento completo). La anterioridad enseña la metodología analítica para el estudio del compuesto versus placebo y los análisis estadísticos que permiten evaluar los resultados farmacocinéticos, farmacodinámicos y de seguridad que arrojan los estudios.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, conoce las metodologías analíticas que permiten la determinación de las dosis apropiadas de un fármaco y por lo tanto, está en capacidad de determinar un rango de dosis seguro mediante los ensayos de dosis respuesta tal como se divulga en el documento D2, para el compuesto A y sus sales previamente divulgadas en el documento D1 y 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 sus dependientes 2 a 7 es obvia y no tiene nivel inventivo.

Las reivindicaciones 8 a 23 carecen de nivel inventivo, debido a que el documento D1 divulga las sales de potasio, sodio y hemicálcica del compuesto A y formulaciones farmacéuticas que las comprenden (ejemplos 178, 179 y 180, párrs. [0057], [0060] y [0061]). De igual forma, el documento D2 enseña que mediante las curvas dosis

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

Oficio N° 13243

Ref. Expediente N° NC2016/0000629

respuesta se puede determinar los rangos de dosis de cada fármaco seguras y apropiadas para un grupo de individuos con características particulares (Págs. 1 y 2).

La reivindicación 24 no es inventiva porque el documento D1 enseña diversas formas farmacéuticas para administración oral del fármaco donde el mismo puede estar en forma de dosis unitaria, pueden ser formas solidas como tabletas o cápsulas al igual que formas líquidas como soluciones, emulsiones o suspensiones (párr. 0060).

7. Conclusión

Las reivindicaciones 1 a 24 son afectadas por Nivel Inventivo de acuerdo a lo mostrado en el numeral 6 de este Oficio.

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	EP1730152	1 – 24	Nivel inventivo
D2	Art 1*	1 – 23	Nivel inventivo

8. Respuesta a los argumentos de la solicitante.

Con respecto a la falta de concisión del capítulo reivindicatorio el solicitante manifiesta que las modificaciones presentadas subsanan las objeciones y cuentan con pleno soporte en la descripción. La solicitante indica que la persona versada en la materia sería capaz de diseñar fácilmente una composición farmacéutica del compuesto A, a la luz de las enseñanzas del documento WO2005/095409. Indica que en la presente solicitud no se está reclamando una formulación específica y por lo tanto, solicita que esta objeción sea retirada.

Al respecto esta Superintendencia considera contradictorios los argumentos del solicitante, toda vez que el preámbulo de la reivindicación 1 se refiere de manera específica a *“Una composición farmacéutica”*. Por lo tanto, no es claro el argumento de la solicitante según el cual la presente solicitud no está reclamando una formulación específica. En consecuencia, se mantienen las objeciones en relación con la falta de concisión y sustento descriptivo de la presente solicitud.

Por otra parte, este Despacho mantiene su objeción por falta de sustento en la descripción de las formulaciones reivindicadas. Como se indicó en el Oficio anterior, la solicitud carece de ejemplos de formulaciones específicas desarrolladas por la

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

Oficio N° 13243

Ref. Expediente N° NC2016/0000629

solicitante, tampoco se divulga un proceso de obtención de las mismas. Si bien el ejemplo 2 sugiere la administración por vía oral de una formulación, los elementos esenciales de la misma como activo, excipientes y proporciones, no se encuentran divulgados dentro de la solicitud. Del mismo modo, el ensayo del ejemplo 2 está dirigido a determinar el comportamiento dosis respuesta del compuesto A para establecer un rango de dosis seguro, pero en ningún momento se configura una evaluación relacionada con una ventaja o efecto técnico de la composición farmacéutica reclamada. En este contexto es pertinente explicar que el efecto técnico debe pertenecer al producto reclamado que en este caso es una formulación farmacéutica, la cual debe dar solución de manera directa a un problema particular, en el presente caso, la solicitante reclama cualquier composición siendo al parecer la configuración esencial de la misma totalmente indiferente, y en consecuencia carente de altura inventiva.

Con respecto a la falta de nivel inventivo, el solicitante presenta el resultado de A-895 (que es el compuesto A) en su estudio de fase 2 en pacientes con dislipidemia leve (estudio TULIP) solo y en combinación con estatinas. Este documento indica que TA-8995 tiene un efecto beneficioso sobre los lípidos y lipoproteínas; El colesterol LDL disminuyó en un 45,3% y los niveles de apoB en un 33,7%, mientras que las concentraciones de colesterol HDL aumentaron hasta un 179,1% y la apoA-I en un 63,4%. Por último, la capacidad de eflujo de colesterol aumentó en un 36,7% en pacientes asignados aleatoriamente a 10 mg de TA-8995. De igual modo la página 460 de dicho artículo, primer párrafo completo, que muestra que la dosis de TA 8995 (Compuesto A) se elimina rápidamente en el tejido adiposo, lo que es una ventaja adicional en comparación con el otro inhibidor conocido de CETP que ha estado en los estudios clínicos con dosis altas (Anacetrapib: 100 mg diarios).

Agrega el solicitante a sus argumentos que el documento WO 2005/095409 enseña una amplia gama general de dosificación de una clase de compuestos derivados de tetrahydroquinolina en la unidad de mg/kg/día, lo que provee un rango muy amplio de dosis para una persona de peso promedio. Los expertos en la técnica habrían estado motivados a escoger los 90 mg, que es mucho más cercano a la dosis de 60 mg a 100 mg como ha sido la dosis normal para los otros tres inhibidores anteriores de CETP en ensayos clínicos.

En respuesta a los anteriores argumentos, esta Superintendencia de manera respetuosa se permite aclarar que el determinar la dosis efectiva de un fármaco no le otorga nivel inventivo a una composición farmacéutica que contiene dicho activo en la

Página 9 de 12

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

Oficio N° **13243**

Ref. Expediente N° NC2016/0000629

concentración establecida, ya que tanto el activo como la composición y su efecto terapéutico eran conocidos en el arte previo. Igualmente, el argumento del solicitante según el cual los expertos en la técnica habrían estado motivados a escoger los 90 mg por ser más cercano a la dosis de otros inhibidores de CETP, es totalmente especulativo; los resultados de actividad de un fármaco no pueden trasladarse a otros aunque compartan similitud estructural o la misma actividad farmacológica, cada sustancia tiene un comportamiento intrínseco y por ello cada una debe someterse a los estudios apropiados para determinar sus propiedades. Ninguna persona versada en la materia seleccionaría una dosis de un activo con fundamento en las dosis conocidas para otros fármacos, toda vez que el experto sabe bien que esto solo puede determinarse mediante ensayos estadísticamente válidos, que permitan elucidar el comportamiento farmacocinético y farmacodinámico de un agente activo. Por lo tanto, el argumento del solicitante es carente de fundamento técnico y de efecto sobre la objeción señalada.

Como lo evidenció esta Oficina en el examen de patentabilidad, las técnicas y ensayos biológicos necesarios para determinar la dosis efectiva de un agente activo son ampliamente conocidas y se encuentran divulgados en D2. Por lo tanto, la persona versada en la materia está en capacidad de estudiar la farmacocinética y farmacodinamia del agente terapéutico y sus sales divulgadas en el documento D1 mediante las técnicas discutidas en D2 y así determinar con los resultados obtenidos las dosis adecuadas del fármaco.

Afirma la solicitante que con base en el documento WO 2005/095409, sin retrospectiva, los expertos en la técnica no habrían estado motivados a formular una composición que comprendiera desde 1 mg, 2.5 mg, 5 mg, 10 mg o 25 mg por día de Compuesto A sin experimentación adicional.

Al respecto este Despacho persiste en que el compuesto A, ya había sido divulgado de manera explícita en el documento D1 a través de los ejemplos 178 a 180, que a su vez enseñan la manera de sintetizar las sales hemicalcica, de sodio y de potasio del mismo, por lo cual este compuesto era totalmente conocido por la persona versada en la materia. Del mismo modo, el documento D1 indica que estas formulaciones pueden estar en formas farmacéutica sólidas o líquidas apropiadas para administración oral (párr. [0060]) y que la concentración del activo o de sus sales se encuentra preferiblemente en el rango entre 0.1 a 10 mg/kg/día (párr. [0062]). Por lo tanto, las formulaciones que comprenden este agente o sus sales son obvias frente a la divulgación contenida en el arte previo y la reclamación presentada por la solicitante

Página 10 de 12

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

Oficio N° **13243**

Ref. Expediente N° NC2016/0000629

corresponde a una selección que se fundamenta en las enseñanzas contenidas en las anterioridades.

En cuanto tiene que ver con el rango de dosis en el cual sustenta la solicitante el nivel inventivo de la materia reclamada, este Despacho retoma los argumentos presentados en el Oficio anterior en donde se indicó que la determinación de estos valores de dosificación corresponde a una tarea rutinaria y esencial del proceso de formulación la cual se desarrolla fundamentalmente mediante la metodología de dosis-respuesta, la cual es ampliamente conocida por la persona versada en la materia, el documento D2 discute las condiciones, ventajas y cuidados que deben tenerse durante esta evaluación, siendo esta la metodología que de manera técnica permite determinar la dosis mínima inicial, la dosis máxima y el método de titulación apropiado dependiendo de las características de los pacientes (documento completo). En consecuencia, la aplicación de una tecnología conocida como lo es la determinación del rango de dosis de un activo que igualmente ya es conocido, no se considera un efecto sorprendente o inesperado de una formulación ya que constituye una etapa obligatoria y común del proceso evaluación clínica y de formulación.

Esta Superintendencia se permite reiterar que si bien este Despacho reconoce la ardua tarea realizada por la persona versada para determinar la dosis apropiada de un fármaco, es claro que esto constituye una actividad rutinaria y esencial en el desarrollo de medicamentos y por ende no le imprime nivel inventivo a una formulación farmacéutica que ha sido previamente divulgada. De igual forma, se reitera que la mayoría de los ensayos presentados por la solicitante están orientados a determinar un método de tratamiento mediante el uso del compuesto A y no a solucionar un problema específico mediante el desarrollo de una formulación farmacéutica. En consecuencia, este Despacho mantiene su objeción por falta de nivel inventivo.

En cumplimiento del artículo 45, de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento el solicitante llegara a modificar: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presente un nuevo capítulo reivindicatorio, y desee que se realice un nuevo examen de patentabilidad a esta modificación, no deberá pagar la tasa de modificación voluntaria pero sí la

Página 11 de 12

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

Oficio N° **13243**

Ref. Expediente N° NC2016/0000629

correspondiente a la tasa de examen de patentabilidad. En todo caso, el número de requerimientos por no patentabilidad estará supeditado a que el término del estudio de patentabilidad no sea superior a 18 meses, contados desde la publicación de la solicitud de patente de invención. Adicionalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones deberá pagar la tasa por reivindicación adicional.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante para los sesenta (60) días.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede el recurso de la vía gubernativa.

Atentamente,



**JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
DIRECTOR DE NUEVAS CREACIONES**

Elaborado: LEONARDO FERNÁNDEZ RODRÍGUEZ
Revisado: OLGA ROSA GONZÁLEZ FONSECA