

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 41442

Ref. Expediente N° NC2016/0000629

Por la cual se deniega una Patente de Invención

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 4 de agosto de 2016, con el N° NC2016/0000629, por DEZIMA PHARMA B.V., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “INHIBIDOR DE PROTEÍNA DE TRANSFERENCIA DEL ÉSTER DE COLESTERILO (CETP) Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN EL INHIBIDOR PARA USO EN EL TRATAMIENTO O PREVENCIÓN DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES”, que corresponde a la solicitud internacional que corresponde a la solicitud internacional PCT/NL2014/050068 del 5 de febrero de 2014.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 787 el 21 de marzo de 2017, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 13243, notificado el 08 de noviembre de 2018, se requirió al 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 el solicitante mediante escrito radicado bajo el N° NC2016/0000629 el 19 de marzo de 2019, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presenta nuevas reivindicaciones 1 a 23 que reemplazan las originalmente presentadas, atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo. Se acepta este último 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 en el presente caso las reivindicaciones 1 a 23 incluidas en el radicado bajo el N° NC2016/0000629 el 19 de marzo de 2019, no cumplen los requisitos indicados. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

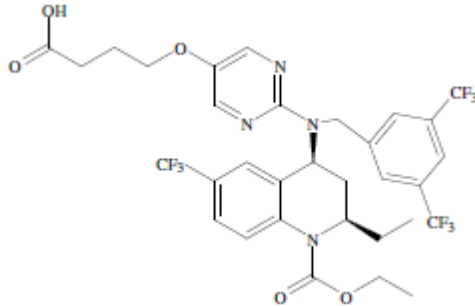
6.1. Objeto de la invención.

Resolución N° 41442

Ref. Expediente N° NC2016/0000629

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.

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



6.2. Determinación del estado de la técnica.

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 5 de febrero de 2014, que corresponde a la fecha de presentación internacional de la solicitud.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, 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

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]).

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).

6.3. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo.

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>

Resolución N° 41442

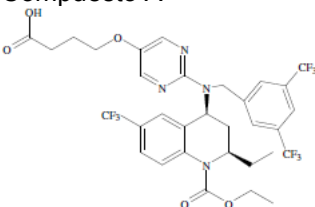
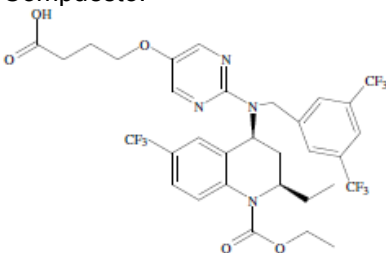
Ref. Expediente N° NC2016/0000629

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 farmacéutica reclamada en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 está referida a: “Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende 1 a 25 mg del compuesto:.. (a partir de ahora: Compuesto A) o una sal de calcio, potasio o sodio del mismo.” (Bajo el No. NC2016/0000629 del 19 de marzo de 2019).

La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 1, y las reveladas en los documentos D1 y D2, que representan el estado de la técnica:

Tabla 1

Características esenciales	D1	D2
Compuesto A 	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 (ejemplos, 178, 179 y 180)	---
sal de calcio, potasio o sodio	sal de calcio, potasio o sodio	---
1 a 25 mg	Menciona: 0.1 a 10 mg/kg/día	metodología de investigación para la determinación de las dosis de un fármaco apropiadas para un paciente mediante datos dosis-respuesta. (documento completo)

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

Resolución N° 41442

Ref. Expediente N° NC2016/0000629

administración, la edad, la masa corporal y la condición o severidad de la enfermedad del paciente (párr. [0062]).

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 también 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 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).

Por lo tanto las reivindicaciones 1 a 23 no cumplen el requisito de nivel inventivo.

El solicitante señala en la respuesta al último examen de fondo, bajo el No. NC2016/0000629 del 19 de marzo de 2019, que la presente solicitud sí cumple con el requisito de nivel inventivo y dirige la atención sobre el artículo científico presentado en el segundo examen de fondo, en cuanto a que los resultados del compuesto A muestran que tiene efecto beneficioso sobre lípidos y lipoproteínas y en la disminución del colesterol LDL hasta un 45.3%, mientras que las concentraciones de HDL aumentaron hasta en un 179.1%. Los anteriores resultados fueron similares en pacientes con monoterapia o en combinación con una estatina y no mostraron efectos adversos serios.



Resolución N° 41442

Ref. Expediente N° NC2016/0000629

Posteriormente señala el solicitante, que el compuesto A se elimina rápidamente por tejido adiposo, que es una ventaja frente a otro inhibidor conocido de la Proteína de Transferencia de Éster de Colesterilo (CETP). El solicitante luego menciona que en otro artículo de REVEAL Collaborative Group, *et al* se establece que la baja dosificación del inhibidor de CETP, que es de naturaleza lipofílica, sigue siendo una necesidad insatisfecha. Que el documento WO2005/095409 enseña una amplia gama general de dosificación de una clase de compuestos derivados de tetrahydroquinolina y que los expertos en la técnica estarían motivados a creer que la dosificación efectiva para el Compuesto A sería de al menos 60 mg o 90 mg y no los 1 a 25 mg de la presente invención, lo que demuestra que la dosis baja está lejos de ser obvia y ni D1 ni D2 afectarían el nivel inventivo de la presente solicitud y la objeción a este respecto se vería superada.

Frente a los anteriores argumentos, esta Superintendencia se permite señalar lo siguiente:

Frente a estos argumentos esta Superintendencia se permite señalar:

Primero: Luego de revisar el capítulo descriptivo, y continuando la línea argumentativa presentada en los exámenes de fondo, es necesario señalar que la solicitud carece de ejemplos de formulaciones específicas desarrolladas por la solicitante y no se divulga un proceso de obtención de las mismas. En los artículos presentados por el solicitante se están reportando datos resultantes de la evaluación de la molécula sobre lípidos y lipoproteínas, pero como entidad molecular y no una composición farmacéutica con sus respectivos excipientes y cantidades particulares. 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.

Segundo: Frente a los resultados mencionados por el solicitante en el estado del arte referenciado y el ajuste de dosis, es necesario reiterar que el determinar la dosis efectiva de un fármaco no le otorga nivel inventivo a una composición farmacéutica que contiene dicho activo en la 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.



Resolución N° 41442

Ref. Expediente N° NC2016/0000629

Tercero: Tal y 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. No podemos desconocer el hecho, de 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 hemicálcica, 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 corresponde a una selección que se fundamenta en las enseñanzas contenidas en las anterioridades.

Cuarto: Finalmente, 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 último examen de fondo, 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

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,

SÉPTIMO: Que de acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2016/0000629 del 12 de febrero de 2018, y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, se modifica el título de la invención el cual quedará de la siguiente manera: “INHIBIDOR DE PROTEÍNA DE TRANSFERENCIA DEL ÉSTER DE COLESTERILO (CETP) Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN DICHO INHIBIDOR”.

RESUELVE

ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada “INHIBIDOR DE PROTEÍNA DE TRANSFERENCIA DEL ÉSTER DE COLESTERILO (CETP) Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN DICHO INHIBIDOR”.



Resolución N° 41442

Ref. Expediente N° NC2016/0000629

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a DEZIMA PHARMA B.V., advirtiéndole 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 30 de agosto de 2019



ANDRÉS BARRETO GONZÁLEZ
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Firmado digitalmente
por: ANDRES
BERNARDO BARRETO
GONZALEZ
Fecha: 2019.08.30
23:02:06 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.