

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 25502

Ref. Expediente N° NC2016/0000629

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. 41442 del 30 de agosto de 2019, la Superintendencia de Industria y Comercio denegó patente de invención a la creación denominada: “INHIBIDOR DE PROTEÍNA DE TRANSFERENCIA DEL ÉSTER DE COLESTERILO (CETP) Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN DICHO INHIBIDOR”, con fundamento en los artículos 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, al estimar que la invención en estudio no cumplió con los requisitos de sustento descriptivo, concisión y nivel inventivo.

SEGUNDO: Que mediante escrito radicado en esta Entidad el 4 de octubre de 2019 con el No. NC2019/0011015, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, la sociedad DEZIMA PHARMA B.V., interpuso recurso de reposición contra la citada Resolución, con fundamento en los argumentos que a continuación se sintetizan:

2.1. Modificaciones presentadas

Al respecto, la recurrente anuncia que presenta un capítulo reivindicatorio de 29 reivindicaciones, y que “(...) *dichas reivindicaciones corresponde a la misma materia de las reivindicaciones allegadas el 19 de marzo de 2019 en respuesta a la acción oficial No. 13243 notificada electrónicamente el 09 de noviembre de 2018 (...) En cuanto a estas modificaciones, atentamente nos permitimos reiterar que las mismas no amplían de ninguna manera la materia originalmente presentada en la solicitud en estudio y se realizaron con el ánimo de diferenciar con mayor claridad la presente invención sobre el Estado de la Técnica.*”

2.2. Del examen de Nivel Inventivo

2.2.1. Documento D1

En este punto, la recurrente afirma que “(...) *dicho documento también enseña otros 300 compuestos derivados de tetrahydroquinolina que tienen actividad como inhibidores de CETP. D1 enseña ensayos in vitro y datos biológicos de estos compuestos derivados de tetrahydroquinolina, uno de los cuales es el Compuesto A. En la página 55, línea 14 - línea 30, la Solicitud Internacional del documento D1 enseña una amplia gama general de dosificación de una clase de compuestos derivados de tetrahydroquinolina en la unidad mg/kg/día (...) D1 no enseña ni sugiere específicamente la composición que comprende una baja cantidad de compuesto A que varía de 1 mg, 2,5 mg, 5 mg, 10 mg o 25 mg por día.*”

2.2.2. Efecto técnico y artículos adjuntados

La recurrente presenta una tabla de resultados comparativos de diferentes inhibidores CETP, resaltando que “*El solicitante afirma que tanto la dosis de inhibidor de CETP de dalcetrapib como de evacetrapib se aleja de la dosis baja actualmente reclamada del*

Ref. Expediente N° NC2016/0000629

Compuesto A. A dosis altas de 600 mg diarios y 130 mg diarios, respectivamente, se encontró que estos dos compuestos eran inhibidores de CETP débiles y no redujeron tasas de eventos cardiovasculares adversos mayores. Con base en los datos de estos dos compuestos, los expertos en la materia estarían motivados a creer que para aumentar la eficacia, la dosis efectiva para el Compuesto A sería de al menos 100 mg o más, lo que es contrario a la dosis baja de la invención (...)

En cuanto a los efectos secundarios, la recurrente adjunta el estudio TULIP y dice que *“los inhibidores de la CETP son lipófilos por naturaleza y recientemente se informó que anacetrapib se retiene en el tejido adiposo y podría permanecer detectable en el suero años después de la interrupción de la dosificación. Por el contrario, TA-8995 no se retiene en el tejido adiposo y se elimina rápidamente después de la interrupción de la dosificación” (énfasis añadido). Además, TA-8995 no se detectó en tejido graso o hepático después de una administración crónica de 9 meses de monos cynomolgus a una dosis supratrapéutica” (ver estudio TULIP, página 460, primer párrafo completo). (...) Torcetrapib, a una dosis diaria de 60 mg, fue mortal cuando se combinó con 10 mg de estatina. De hecho, el estudio TULIP informó que el torcetrapib aumentó los eventos cardiovasculares no fatales y fatales y también aumentó la muerte por causas no cardiovasculares.”*

Adicionalmente afirma que *“(...) en el ensayo clínico ACCELERATE, se administraron 130 miligramos (mg) de tableta de evacetrapib o placebo por vía oral una vez al día durante hasta 4 años a 12.092 pacientes con alto riesgo de resultados vasculares. Sin embargo, se reportó que la dosis de 130 mg de Evacetrapib tiene una eficacia aún insuficiente.”*

Como resultado sorprendente, la recurrente adjunta tabla y concluye que *“El solicitante afirma además que las dosis bajas actualmente reclamadas del Compuesto A dan una disminución clínica superior del colesterol LDL en comparación con dalcetrapib, evacetrapib y anacetrapib. Torcetrapib no se compara aquí debido a su toxicidad conocida a ciertas dosis; sin embargo, Johns et al. (Drugs 2012; 72 (4): 491-507), reporta en página 500, Tabla 2, que 120 mg de torcetrapib reduce el LDL en un 20%, que todavía es más bajo que el efecto del Compuesto A.”*

Finalmente, argumenta que *“Como se indicó, las referencias presentadas (estudio TULIP, Johns et al., Hovingh et al., Grooth et al., Nicholls et al. y Bloomfield et al.) informaron una alta imprevisibilidad en las características de disminución de LDL de varias dosis de compuestos inhibidores de CETP en desarrollo, con base en su enseñanza combinada, sin retrospectiva, los expertos en la materia no habrían estado motivados para formular la composición farmacéutica actualmente reivindicada que comprende de 1 mg, 2,5 mg, 5 mg, 10 mg o 25 mg por día del Compuesto A sin más experimentación. Basado en la discusión y los datos anteriores, el solicitante afirma que la baja dosis del Compuesto A no es ni puede ser el resultado de la selección de dosis u optimización de los otros cuatro inhibidores de CETP anteriores. De hecho, a la dosis baja, el Compuesto A logra resultados inesperados en relación con el rango de la técnica anterior.”*

2.2.3. Análisis efectuado

En este punto afirma que *“Por lo tanto, es claro que los documentos D1 y D2 no mencionan, describen o sugieren, en forma individual o en combinación, todas las características técnicas reclamadas por el solicitante y la presente solicitud logró resultados inesperados. En consecuencia, no es posible afirmar que la invención hubiera podido haber sido derivada en forma obvia a partir de dichos documentos. Considerando los anteriores argumentos, se demuestra que las nuevas reivindicaciones 1 a 29 de la presente solicitud cumplen con el requisito de nivel inventivo, en concordancia con los lineamientos descritos en el artículo 18 de la Decisión 486/00.”*

Ref. Expediente N° NC2016/0000629

2.3. Sobre los argumentos del examinador

En este punto, la recurrente insiste que “(...) me permito reiterar que no es necesario tener un ejemplo específico dirigido a la composición reivindicada, toda vez que una persona normalmente versada en la materia, teniendo como objetivo diseñar una composición farmacéutica adecuada del Compuesto A, sería capaz de desarrollarla sin ningún inconveniente. Lo único necesario para que dicha persona pueda diseñarla es conocer el principio activo y su cantidad dentro de la formulación, lo cual se describe claramente en las reivindicaciones y la descripción de la solicitud en estudio. Además, se llama la atención del examinador frente a la sección de la descripción de la presente solicitud que va desde la línea 21 de la página 19 a la línea 14 de la página 20, en particular en donde se menciona que: «Una persona de experiencia ordinaria en la técnica puede seleccionar uno o más de los excipientes mencionados en lo anterior con respecto a las propiedades deseadas particulares de la forma de dosificación oral granulada y/o sólida mediante experimentación de rutina y sin ninguna carga indebida» Por tanto, me permito solicitar a ese Despacho que la objeción a este respecto sea retirada, toda vez que la composición reclamada sí encuentra suficiente soporte en la memoria descriptiva de la presente solicitud.”

TERCERO: Que para resolver el recurso interpuesto, de conformidad con el artículo 80 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo, se atenderán “todas las peticiones que hayan sido oportunamente planteadas y las que surjan con motivo del recurso”.

Que dentro del contexto antes descrito, esta Entidad procede a resolver el recurso de reposición interpuesto en los siguientes términos:

3.1. Modificaciones presentadas

En este punto se aclara que las nuevas reivindicaciones 1 a 29, no implican una ampliación de la materia inicialmente presentada, de acuerdo con el Art. 34 de la Decisión 486/00,

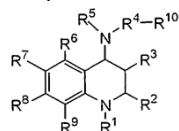
Adicionalmente, la recurrente presenta pago por las modificaciones voluntarias que realiza, mediante recibo No. 1985136 del 4 de octubre de 2019.

3.2. Examen de Nivel Inventivo

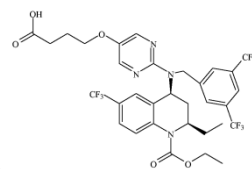
3.2.1. Documento D1

En este punto, se aclara que la anterioridad D1 (EP1730152) ya revelaba compuestos

derivados de tetrahydroquinolina de fórmula



que son inhibidores CETP



(pár. 1 y 15), de manera específica se enseña el compuesto en sus sales de calcio, potasio y sodio (ej. 178 a 180), donde el compuesto se puede formular en composiciones farmacéuticas de administración oral (pár. 57, 60 y 61) y que dicho compuesto se puede administrar en dosis entre 0.1 a 10 mg/kg por día (pár. 62), entonces la diferencia que se encuentra es el rango de dosis reclamada y dicha diferencia no le confiere un efecto mejorado o sorprendente, ya que la anterioridad D1 ya enseñaba que sus compuestos son inhibidores CETP adecuados en el tratamiento de enfermedades

Ref. Expediente N° NC2016/0000629

cardiovasculares (reiv. 21). Entonces, la persona normalmente versada en la materia en búsqueda de composiciones alternativas a las enseñadas en D1, buscaría el rango de dosis reclamado, con la expectativa de obtener la materia reclamada y que la fuese adecuada para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, afectando el nivel inventivo de la presente solicitud.

Por lo tanto, y a diferencia del argumento de la recurrente, la anterioridad D1 sí sugiere el compuesto A y la posibilidad de dosis entre 7.5 y 750 mg diarias, que son suficientes para optimizar la dosis del compuesto a los niveles que se reclaman.

3.2.2. Efecto técnico y artículos adjuntados

De la lectura de la descripción y, especialmente de los ejemplos, se tiene que la invención se centra en el compuesto A, sus dosis y composiciones que lo contienen (sin que hayan desarrollos reales de composición alguna), en los ejemplos se aprecian:

- En el cuadro de resultados se aprecia que el compuesto A presenta un IC50 de 0.064 micromolar y un porcentaje de inhibición de 79.2% (ej. 1).
- En el ejemplo 2 se hace un estudio farmacocinético, farmacodinámico y de efectos secundarios del compuesto A, evidenciando que las dosis entre 2.5-25 mg/día es apropiada para bajar los valores de actividad de CETP, LDL y triglicéridos.

De lo anterior, se desprende el hecho de que el compuesto A es adecuado para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, pero D1 ya enseñaba que sus compuestos, dentro de los cuales se encuentra el compuesto A, son efectivos para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares en dosis entre 0.1-10 mg/kg al día (pár. 62 y reiv. 21) por lo tanto se asume que el efecto técnico es el mismo.

Respecto a los artículos adjuntados:

- En el estudio presentado por Hovingh (TULIP) se dice que el compuesto TA-8995 es adecuado en pacientes con dislipidemias suaves y que se necesitan estudios adicionales para trasladar estos efectos a eventos de enfermedades cardiovasculares
- El artículo de Grooth estudia al JTT-705 (Dalcetrapib), indicando que éste aumenta los niveles de HDL, pero faltan estudios complementarios para demostrar una actividad en la prevención de la actividad cardiovascular
- El documento de Bloomfield, estudia la eficacia del anacetrapib, donde se demuestra un aumento de HDL y baja en los valores de LDL
- El artículo de Douglas se centra en la molécula Torcetrapib
- La publicación de Nicholls se centra en el Evacetrapib

De lo anterior, se tiene que:

- Solo uno de los estudios adjuntados se centra en el compuesto A (estudio TULIP) y dice que faltan más análisis para que se considere efectivo
- Los otros cuatro estudios se centran en compuestos relacionados al de la invención y reportan resultados similares a los del compuesto de la invención, resaltándose la necesidad de estudios posteriores.

Por lo tanto, los documentos adjuntados por la recurrente evidencian que el compuesto A y sus similares presentan una actividad similar en la baja de valores del LDL, aumento de HDL y su potencial como activos en el tratamiento de dislipidemias y enfermedades cardiovasculares, lo cual ya estaba consignado en las enseñanzas de D1, que es claro

Ref. Expediente N° NC2016/0000629

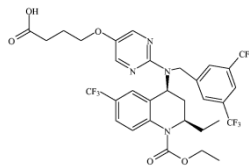
en decir que los compuestos allí revelados son útiles para la misma clase de enfermedades (reiv. 21 y pár. 63)

Adicionalmente, la anterioridad D2 (*“Dose-Response Information to Support Drug Registration”*) 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), razón por la cual sería obvio adecuar la dosis del compuesto A al rango reivindicado con el fin de llegar a un producto adecuado para el consumo humano.

En conclusión, ante la ausencia de un efecto técnico, la composición reclamada es una alternativa obvia de lo encontrado en el estado de la técnica.

3.2.3. Análisis efectuado

Al respecto, es claro que, antes de la fecha de presentación de la solicitud, se reportaba



la existencia específica del compuesto de fórmula CCOC(=O)N1C2=CC(=C(C=C2)C(=C1)C(F)(F)F)C(F)(F)F en dosis entre 0.1-10 mg/kg al día y que son adecuadas como inhibidores CETP en el tratamiento de afecciones cardiovasculares (D1), así como la sugerencia de adaptar las dosis adecuadas de los compuestos que van a ser sacados al mercado con el fin de optimizar su efecto beneficioso y reducir los efectos secundarios (D2), razón por la cual sería obvio combinar las enseñanzas de dichos documentos para llegar a la materia reclamada de manera obvia, afectando el nivel inventivo de la solicitud.

En conclusión, no es cierto que se haya realizado un análisis retrospectivo de la materia denegada.

3.5. Argumentos del examinador

En este punto se reitera que a lo largo de la solicitud no hay evidencias del desarrollo de composiciones farmacéuticas que comprendan cantidades determinadas del compuesto A junto con proporciones definidas de auxiliares de formulación específicos que permitieran inferir que esa materia de la invención haya sido efectivamente desarrollada. Además, es claro que el núcleo de la invención es el estudio específico del compuesto A, así como la optimización de sus dosis para maximizar su efecto beneficioso.

Por lo anterior, queda claro que no hay un sustento real de composiciones farmacéuticas desarrolladas para que el compuesto A sea allí introducido, porque la invención se centra en estudios clínicos de optimización de la dosis del activo farmacéutico, el cual se puede lograr a partir de la combinación de enseñanzas de las anterioridades D1 y D2.

Por lo anteriormente expuesto, se reitera que el objeto de la solicitud en estudio no cumple con los requisitos de patentabilidad legalmente previstos, específicamente el de nivel inventivo y, en consecuencia, no se halla mérito para revocar la decisión impugnada.

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

Resolución N° 25502

Ref. Expediente N° NC2016/0000629

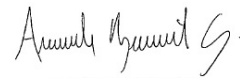
RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Confirmar la decisión contenida en la Resolución No. 41442 del 30 de agosto de 2019, por medio de la cual se denegó una patente de invención.

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a la sociedad DEZIMA PHARMA B.V., advirtiéndole que contra ella no procede recurso alguno, por encontrarse agotada la vía gubernativa.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los 2 de junio de 2020



ANDRÉS BARRETO GONZÁLEZ
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Firmado digitalmente
por: ANDRES
BERNARDO BARRETO
GONZALEZ
Fecha: 2020.06.02
12:04:59 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.

