

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 78529

Ref. Expediente N° NC2018/0009132

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 30 de agosto de 2018, con el N° NC2018/0009132, por AURANSA INC. y SCT II LLC, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y MÉTODOS PARA CONTRARRESTAR LA CARDIOTOXICIDAD INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA”, que corresponde a la solicitud internacional que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2017/016582 del 3 de febrero de 2017.

SEGUNDO: Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 847 el 14 de diciembre de 2018 habiéndose presentado oposición por parte de LABORATORIOS LEGRAND S.A.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 200522, notificado el 30 de abril de 2020, se requirió a los solicitantes en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentaran 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 los solicitantes mediante escrito radicado bajo el N° NC2018/0009132 el 15 de septiembre de 2020, respondieron oportunamente el requerimiento formulado y presentaron las reivindicaciones 1 a 31 que reemplazan las originalmente presentadas. Posteriormente, mediante escrito radicado bajo el N° NC2020/0013582 el 28 de octubre de 2020, los solicitantes presentaron las reivindicaciones 1 a 44 para que sean tenidas en cuenta al momento de realizar el examen definitivo de la solicitud. 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 44 incluidas en el radicado bajo el N° NC2020/0013582 el 28 de octubre de 2020, no cumplen el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

6.1 Objeto de la invención

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar composiciones farmacéuticas y métodos para contrarrestar la cardiotoxicidad inducida por quimioterapia (pág. 6, líneas 27 a 32).

Resolución N° 78529

Ref. Expediente N° NC2018/0009132

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona una composición que comprende una antraciclina y un agente protector es seleccionado de un grupo que consiste de miricetina, vitexina, robinetina, tricetina, fisetina, 7, 3', 4', 5'-tetrahidroxiflavona y miricetrina (pág. 10, líneas 3 a 31).

6.2 Análisis de las Oposiciones

Argumentación de LABORATORIOS LEGRAND S.A.

El Opositor señala que la presente solicitud referida a un agente anticancerígeno y un agente protector de acuerdo a la fórmula I, no cumple los requisitos materiales para otorgársele el privilegio de patente de invención. Señala el Opositor que el capítulo reivindicatorio no define la composición de interés y la memoria descriptiva carece de suficiente información que soporte las composiciones reclamadas en la reivindicación principal y que por lo tanto, la solicitud falla en cumplir con lo dispuesto por el Artículo 30 de la decisión 486 de 2000. Posteriormente, el Opositor señala que la solicitud en estudio carece de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de los documentos mencionados a continuación:

- WO01/80855 (01 de noviembre de 2001): Según el Opositor, dicho documento anticipa que las flavonas-3-sustituidas y las isoflavonas-2-sustituidas poseen actividad inhibidora de la telomerasa y que además pueden combinarse con otros compuestos anticancerígenos con el fin de obtener de disminuir la toxicidad de los tratamientos anticancerígenos. Señala el Opositor, que dicho documento enseña la posibilidad de combinar flavonas e isoflavonas con otros agentes activos anticancerígenos (p. 1 y 2), con el fin de atender la necesidad de composiciones capaces de tratar enfermedades malignas y que disminuyan la toxicidad inherente a los agentes citotóxicos basándose en que las flavonas 3-sustituidas y las isoflavonas 2-sustituidas han demostrado tener actividad inhibitoria de telomerasa (p. 3, ln. 20 a 26) y que también se anticipa el uso de miricetina, robinetina y fisetina para el tratamiento del cáncer (tabla 1) y algunos agentes antineoplásicos como paclitaxel (p.19, ln. 27), o anticuerpos monoclonales (p.19, ln 6 a 7) pueden combinarse con los flavonoides.
- Duran y Padilla (1993): Según el Opositor, dicha publicación enseña el compuesto miricetina, el cual es un flavonol aislado del ajo y tiene una gran actividad antioxidante; también se destaca la actividad antioxidante de la fisetina y robinetina como antioxidantes sobre manteca de cerdo y por lo tanto, la persona versada en la materia sabría que los flavonoides pueden ser usados como agentes protectores de los sistemas oxidantes.
- WO2015/138186 (17 de agosto de 2015): Según el Opositor, dicho documento enseña alternativas que permitan disminuir la cardiotoxicidad que presenta la Doxorubicina¹, entre las cuales enseña una combinación entre doxorubicina o una antraciclina y un antagonista de receptor neurokinina-1 (NK-1) (p. 1 a 3), de manera que este documento mostraría al experto en la materia, la necesidad de proveer composiciones y/o tratamientos capaces de disminuir la cardiotoxicidad provocada por anticancerígenos tales como la doxorubicina; y
- US2013/095124 (18 de abril de 2013): Según el Opositor, dicho documento enseña nuevas composiciones que pueden tener bioflavonoides, antioxidantes y/o anticuerpos; entre los bioflavonoides, se encuentran la kaempferol, vitexina y/o miricetina (párrafos [0004] a [0025] y [0073]), por lo tanto, la persona versada en la materia habría sido sugerida por el documento US2013095124 a llevar a cabo combinaciones entre bioflavonoides activos y otros compuestos anticáncer.



Resolución N° 78529

Ref. Expediente N° NC2018/0009132

- Muñoz y Cuca (2016): El Opositor emplea este documento como pie de página para apoyar lo revelado en el documento WO2015/138186 y señala que allí se revela una lista de medicamentos contra el cáncer que han proporcionado los productos naturales incluye a fármacos de gran éxito como la doxorubicina, paclitaxel, vinblastina, etopósido, irino-tecan, Gemcitabina y metotrexato. Señala el Opositor que muchos de estos fármacos son utilizados actualmente para el tratamiento de diferentes tipos de cáncer; sin embargo, aún quedan problemas por superar como son los altos costos, la resistencia y la toxicidad de algunos medicamentos.

El Opositor concluye que la presente solicitud carece de nivel inventivo y por tanto no cumpliría con el Art. 18 de la decisión 486 de 2000.

Respuesta de los solicitantes a los argumentos de LABORATORIOS LEGRAND S.A.

Los solicitantes no presentaron respuesta a los argumentos mencionados por el Opositor.

Respuesta de la Oficina

Vistos los argumentos de la sociedad Opositora y los solicitantes, esta Oficina se permite señalar lo siguiente:

- Se realizó una revisión y análisis de cada uno de los documentos mencionados por el Opositor, a saber, WO01/80855 (01 de noviembre de 2001), Duran y Padilla (1993), WO2015/138186 (17 de agosto de 2015), US2013/095124 (18 de abril de 2013) y Muñoz y Cuca (2016) y se considera que todos los documentos hacen parte del mismo campo técnico de la presente invención, por lo que se considera necesario analizar cuál de ellos podría afectar los requisitos de patentabilidad.
- Una vez analizadas las características técnicas esenciales de la invención, frente a cada documento, se considera que el documento WO2015/138186 (17 de agosto de 2015), es el estado del arte más cercano puesto que revela casi todas las características técnicas esenciales reivindicadas en la presente solicitud y por tanto se toma dicho documento como un documento relevante para el examen de patentabilidad, como se verá más adelante.

6.3. Determinación del estado de la técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 4 de febrero de 2016, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Estado de la técnica			
Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2015138186	“METHODS AND COMPOSITIONS FOR TREATING ANTHRACYCLINE-INDUCED CARDIOMYOPATHY USING NEUROKININ-1 RECEPTOR ANTAGONISTS”	17 de septiembre de 2015
D2	US2015018294	“MODULATORS OF TOUSLED KINASE IN CELLULAR PROCESSES”	15 de enero de 2015

Resolución N° 78529

Ref. Expediente N° NC2018/0009132

El documento D1¹ divulga métodos y composiciones para el tratamiento de la miocardiopatía inducida por antraciclinas y particularmente la miocardiopatía inducida por doxorrubicina, usando antagonistas del receptor de neuroquinina-1 (NK-1). Particularmente se enseña el antioxidante miricetina como uno de los agentes de protección (pág. 1, líneas 16 a 20 y pág. 23, línea 13).

El documento D2² enseña métodos y agentes farmacéuticos para inhibir la actividad de la quinasa de tipo Tousled y proporcionar una mayor sensibilidad a la irradiación (IR) y agentes quimioterapéuticos, proporcionando una mayor protección contra los agentes que dañan el ADN, incluida la irradiación (IR) y los agentes quimioterapéuticos. Particularmente se enseñan composiciones que pueden comprender doxorrubicina, miricetina y bortezomib (abstract y párr. [0004]), párr. [0059], [0168] y reivindicación 9).

6.4. Examen de Patentabilidad (Art. 14 D486)

Nivel inventivo (Art18 D486)

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 que comprende un agente anticancerígeno y un agente protector, en donde el agente anticancerígeno es seleccionado de un grupo que consiste de una antraciclina o una sal de la misma, un inhibidor de proteína quinasas e inhibidor de proteasoma, y el agente protector es seleccionado de un grupo que consiste de miricetina, robinetina, , vitexina, tricetina, fisetina, 7, 3', 4', 5'-tetrahidroxiflavona y miricetrina; y en donde la proporción molar del agente protector en relación al fármaco quimioterapéutico es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1000:1”* (Radicado No. NC2020/0013582 el 28 de octubre de 2020).

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

Características esenciales	D1	D2
Composición farmacéutica que comprende	composiciones farmacéuticas (pág. 1, líneas 16 a 20 y pág. 23, línea 13).	Composiciones farmacéuticas (párr. [0004])
un agente anticancerígeno seleccionado de un grupo que consiste de una antraciclina o una sal de la misma,	doxorrubicina (pág. 1, líneas 16 a 20 y pág. 23, línea 13).	doxorrubicina (reivindicación 9) como segundo agente terapéutico
un inhibidor de proteína quinasas e inhibidor de proteasoma	No menciona	bortezomib (párr. [0168])

¹URL:https://lp.espacenet.com/publicationDetails/description?CC=WO&NR=2015138186A2&KC=A2&FT=D&ND=3&date=20150917&DB=EPODOC&locale=es_LP
²URL :https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/048948010/publication/US2015018294A1?q=pn%3DUS2015018294&called_by=EuropeanRegister

Resolución N° 78529

Ref. Expediente N° NC2018/0009132

un agente protector seleccionado de un grupo que consiste de miricetina, robinetina, , vitexina, tricetina, fisetina, 7, 3', 4', 5'-tetrahidroxiflavona y miricetrina	Miricetina (pág. 23, línea 13).	miricetina (párr. [0059])
en donde la proporción molar del agente protector en relación al fármaco quimioterapéutico es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1000:1	No menciona literalmente	Doxorrubicina 25-75 mg/m2 (párr. [0057])

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, porque divulga métodos y composiciones para el tratamiento de la miocardiopatía inducida por antraciclinas y particularmente la miocardiopatía inducida por doxorrubicina, usando antagonistas del receptor de neuroquinina-1 (NK-1). Particularmente se enseña el antioxidante miricetina como uno de los agentes de protección (pág. 1, líneas 16 a 20 y pág. 23, línea 13).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y lo revelado en el documento D1 consiste en la presencia de un inhibidor de proteasoma y en la relación de fármaco frente al agente protector (1:1 a 1000:1).

El efecto que se logra con esta diferencia consiste en contrarrestar la cardiotoxicidad inducida por quimioterapia.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo modificar las composiciones farmacéuticas que contemplan doxorrubicina y miricetina del documento D1, para obtener formulaciones con agentes anticancerígenos alternativos a los propuestos en el estado del arte?

El documento D2 ya sugiere la inclusión de un agente anticancerígeno alternativo, que puede estar en composiciones farmacéuticas junto con doxorrubicina y miricetina. En el documento D2 se revelan métodos y agentes farmacéuticos para inhibir la actividad de la quinasa de tipo Tousled, proporcionando una mayor protección contra los agentes que dañan el ADN, incluida la irradiación (IR) y los agentes quimioterapéuticos (abstract y párr. [0004]). Particularmente se enseñan composiciones que pueden comprender doxorrubicina, miricetina y bortezomib como agente inhibidor de proteasoma (párr. [0059], [0168] y reivindicación 9) y se enseña además, que la doxorrubicina se puede formular en cantidades de 25-75 mg/m² (párr. [0057]).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia al observar las posibles combinaciones entre agentes anticancerígenos y protectores antioxidantes del documento D2, habría podido adicionarlas en las composiciones del documento D1, para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud de manera obvia.

Las reivindicaciones 2 a 44 no mencionan alguna característica que aporte nivel inventivo a las composiciones de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

6.5. Respuesta a los argumentos del solicitante

Resolución N° 78529

Ref. Expediente N° NC2018/0009132

Los solicitantes manifiestan en el radicado No. NC2020/0013582 el 28 de octubre de 2020, que la presente solicitud sí cumple el requisito de nivel inventivo y presenta los siguientes argumentos a favor de la misma:

1) En primer lugar, frente al documento D1, los solicitantes manifiestan que dicho documento D1 se refiere a composiciones de antagonistas del receptor de la Neuroquinina-1 (NK-1) para el tratamiento de cardiomiopatías inducidas por antraciclinas. Manifiestan los solicitantes, que este documento no menciona las proporciones del antagonista de NK-1, de la antraciclina o del principio activo adicional en la composición reclamada. Adicionalmente, no se proporcionan datos sobre la efectividad de la composición en el tratamiento de cardiomiopatías, puesto que el ejemplo 1 de la solicitud solamente se enfoca en la actividad de mediación de los neuropéptidos del sistema nervioso en la remodelación del miocardio, la cual ocurre mediante un mecanismo que involucra mastocitos cardíacos, el factor de necrosis tumoral TNF- α y metaloproteinasas de matriz (MMP por sus siglas en inglés) (página 41, líneas 24 a 28). Señalan que a pesar de que los ejemplos 2 a 5 de D1 inicialmente buscan determinar si el receptor de NK-1 previene o reversa efectos indeseados inducidos por antraciclinas, verificar el efecto de uno o más principios activos adicionales cuando se administran con aprepitant para atenuar la remodelación del miocardio inducido por antraciclina y también mencionan estudios en primates no humanos y estudios clínicos, solo se plantea la ejecución de dichos estudios puesto que de acuerdo a lo divulgado en D1 estos aún no se han llevado a cabo. Por lo tanto, no hay una evidencia clara de la efectividad de la composición que comprende un antagonista del receptor NK-1, una antraciclina y un principio activo adicional para el tratamiento de cardiotoxicidad inducida por quimioterapia. Adicionalmente, los solicitantes manifiestan que *“la composición reclamada en la presente solicitud puede reducir la toxicidad mitocondrial y la apoptosis de los cardiomiocitos hasta en un 100% en comparación con cardiomiocitos expuestos a un tratamiento contra el cáncer en ausencia de un agente protector. Por ejemplo, la exposición de cardiomiocitos a una formulación conjunta de doxorrubicina 1 micro molar y de miricetina 115 micro molar durante al menos 48 horas puede reducir la toxicidad mitocondrial en un 30%, en comparación con los cardiomiocitos expuestos a doxorrubicina 1 micro molar”* (página 43, líneas 22 a 32 y página 44, líneas 23 a 33).

2) Señalan los solicitantes, frente al documento D2, que este documento este documento reclama una combinación farmacéutica para el tratamiento del cáncer que comprende un inhibidor de la quinasa Tousled (TLK, por sus siglas en inglés) y un agente quimioterapéutico y/o radioterapia o radioinmunoterapia (párrafo [0033]). El inhibidor TLK es una fenotiazina antipsicótica que potencia la muerte celular inducida por radioterapia (párrafo [0037] y [0039]). Señalan los solicitantes que el documento D2 menciona el uso de polifenoles como la miricetina, kaempferol, vitexina, fisetina y qercitina como activadores de TKL (párrafo [0102]), con el fin de proporcionar protección o tratar los efectos de la radiación ionizante en un sujeto (párrafo [0017]). Sin embargo, afirman que este documento no menciona o sugiere que estos activadores de TKL puedan ser utilizados para la protección o tratamiento de cardiomiopatías inducidas por quimioterapia.

Frente a tales argumentos, esta Superintendencia se permite aclarar, respectivamente, lo siguiente:

1) En primer lugar, en relación con el documento más cercano D1, se reitera, una vez más, que el documento D1 es el documento más relevante a la hora de la evaluación del requisito de nivel inventivo, dado que sus enseñanzas conllevan al mismo problema técnico objetivo de la presente solicitud, pues como claramente allí se menciona, las composiciones allí reveladas están dirigidas a encontrar alternativas terapéuticas para el



Resolución N° 78529

Ref. Expediente N° NC2018/0009132

tratamiento de la miocardiopatía inducida por líneas de antraciclina, particularmente la miocardiopatía inducida por doxorubicina, utilizando antagonistas del receptor de neuroquinina-1 (NK-1) (D1: pág 1, líneas 10 a 15). Ahora bien, frente a la relación de fármaco frente al agente protector (1:1 a 1000:1) mencionado por los solicitantes y las pruebas mencionadas en la respuesta al examen de fondo, es necesario señalar que en el capítulo descriptivo en ningún momento se ensayó como tal una composición propiamente dicha con activos y excipientes y proporciones de cada uno de ellos, pues al contrario, los ejemplos 1 a 20 siempre fueron dirigidos a ensayar combinaciones de fármacos a distintas dosis, distintas tomas diarias, diferentes rangos de tiempo y todo lo relacionado con un método de tratamiento terapéutico, pero no se observa que realmente se pretendiera probar la eficacia y/o efectividad de una composición propiamente dicha. Los ensayos presentados podrían sustentar eventualmente un efecto técnico, si los solicitantes hubiesen identificado y reivindicado la composición de interés, pero lo anterior no ocurrió y por tanto es prácticamente imposible saber cuál es la composición que menciona en la reivindicación 1 y sus dependientes o los kits de partes que la puedan contener.

2) Ahora bien, frente al documento D2, además de lo ya mencionado previamente en el examen de patentabilidad, es necesario mencionar que si bien éste contiene algunas diferencias con la presente solicitud (en cuanto a la mención de la cardiotoxicidad inducida por antraciclina), también es cierto que dicho documento es importante porque sugiere uno de los agentes activos que aparentemente son importantes para los solicitantes en su invención, es decir, sugiere la presencia de bortezomib (párr. [0168]), junto con los demás agentes de combinación como doxorubicina (25-75 mg/m²) y miricetina (D2: reivindicación 9; párr. [0057]; y (párr. [0059]). Es decir, realizando sugerencias que permitirían junto con las enseñanzas del documento D1, llegar a la materia reclamada en la presente solicitud, de manera obvia o evidente. Por lo tanto, no se cumple el requisito de nivel inventivo.

SÉPTIMO: Que de acuerdo con la modificación presentada por los solicitantes en el escrito radicado bajo el N° NC2018/0009132 el 15 de septiembre de 2020 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, se modifica el título de la invención el cual quedará de la siguiente manera: “COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN UNO O MÁS AGENTES CONTRA EL CÁNCER Y UN AGENTE DE PROTECCIÓN CONTRA LA CARDIOTOXICIDAD”.

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

RESUELVE

ARTÍCULO PRIMERO: Declarar fundada la oposición presentada por LABORATORIOS LEGRAND S.A. de acuerdo con las razones expuestas en la parte considerativa de la presente Resolución.

ARTÍCULO SEGUNDO: Denegar la patente de invención a la creación titulada “COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN UNO O MÁS AGENTES CONTRA EL CÁNCER Y UN AGENTE DE PROTECCIÓN CONTRA LA CARDIOTOXICIDAD”.

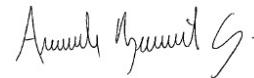
Resolución N° 78529

Ref. Expediente N° NC2018/0009132

ARTÍCULO TERCERO: Notificar el contenido de la presente resolución a AURANSA INC. y SCT II LLC, y en calidad de Opositor a LABORATORIOS LEGRAND S.A., 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 7 de diciembre de 2020



ANDRÉS BARRETO GONZÁLEZ
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Firmado digitalmente
por: ANDRÉS
BERNARDO BARRETO
GONZALEZ
Fecha: 2020.12.07
12:01:22 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.