

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 73934

Ref. Expediente N° NC2019/0011591

Por la cual se deniega una Patente de Invención

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO (E)

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 24 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 18 de octubre de 2019, con el N° NC2019/0011591, por JANSSEN PHARMACEUTICA NV, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "TERAPIA DE COMBINACIÓN PARA CÁNCER DE PRÓSTATA", que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2018/026661 del 9 de abril de 2018.

Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 887 el 28 de febrero de 2020 habiéndose presentado oposición por parte de LABORATORIOS LEGRAND S.A.

Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 4053 del 24 de marzo de 2022, 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.

Que el solicitante mediante escrito radicado bajo el N° NC2019/0011591 el 05 de agosto de 2022, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó las reivindicaciones 1 a 8 que reemplazan las originalmente presentadas. Se acepta este último capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

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"*.

Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 8 incluidas en el radicado bajo el N° NC2019/0011591 del 05 de agosto de 2022, no cumplen los requisitos indicados. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

1. Objeto de la invención

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar terapias farmacológicas alternativas, que sean eficaces para el tratamiento de cáncer de próstata en pacientes que no responden inicialmente o se vuelven refractarios a los tratamientos que existen actualmente (pág. 2, lín. 7 y 8).



Resolución N° 73934

Ref. Expediente N° NC2019/0011591

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden esencialmente niraparib, acetato de abiraterona, o prednisona en cantidades terapéuticamente eficaces para el tratamiento de cánceres de próstata resistente a hormonas, de alto riesgo y resistentes a la castración (pág. 5, lín. 4 a 7).

2. Análisis de la Oposición

Argumentaciones de LABORATORIOS LEGRAND S.A.

El opositor afirma que la solicitud de patente NC2019/00011591 objeto de la presente incumple los requisitos materiales para otorgársele el privilegio de patente de invención, tal como puede determinarse al valorar los siguientes argumentos:

Falta de claridad.

El opositor señala que el capítulo reivindicatorio se refiere a una composición farmacéutica que comprende niraparib, acetato de abiraterona y prednisona (Reiv. 1), sin embargo, no se definen inequívocamente sus excipientes ni las cantidades de los componentes dentro de la composición. Adicionalmente, se indica que la composición es configurada (Reiv. 2) para administración oral, lo que no define técnicamente las partes de la materia pretendida. Los kits reivindicados (Reiv. 4 y 5) se refieren al grupo de los tres activos en preparaciones separadas que los contienen. Se considera que no mencionan características propias del kit sino únicamente los mismos compuestos de la composición. Por lo tanto, la definición del kit no es suficiente para determinar su carácter novedoso o inventivo. El opositor afirma que la combinación de abiraterona y prednisona se encuentra comercializada y amparada por un registro Invima (ver Resolución No. 2018007020 del 19 de febrero de 2018) y que está indicada en el tratamiento del cáncer de próstata. Por su parte, niraparib en cápsula por 100 mg, se encuentra declarado como medicamento vital no disponible (INVIMA, 2020), indicado en el tratamiento del cáncer de próstata y ovario.

Falta de soporte en la descripción.

El opositor argumenta que la descripción presenta en el ejemplo 1 lo que puede considerarse un método de tratamiento, pues se indica que el paciente toma una cápsula o tableta de abiraterona (250 a 1000 mg) una vez al día, una cápsula o tableta de prednisona (5 mg) dos veces al día, y una cápsula o tableta de niraparib (200 mg) una vez al día. Por su parte, el ejemplo 2 se refiere únicamente a la eficacia de niraparib en combinación con abiraterona en machos castrados con células tumorales. Por lo tanto, no se encuentra información que brinde soporte a una composición como la reivindicada en el capítulo reivindicatorio modificado (sipi.com). En conclusión, la descripción no presenta ejemplos que enseñen las composiciones o combinaciones reivindicadas ni los efectos técnicos ventajosos que pudieran derivarse de las mismas. Por lo tanto, la composición reivindicada no goza de pleno soporte en la descripción.

La solicitud no cumple con los requisitos de patentabilidad.

Novedad

El opositor indica que lo revelado por el ensayo clínico NCT02924766 anticipa la materia reivindicada en la presente solicitud. Este ensayo se refiere a la seguridad y

Resolución N° 73934

Ref. Expediente N° NC2019/0011591

farmacocinética sobre la administración de Niraparib (200 mg diarios), abiraterona (1000 mg diarios), como terapia de receptores de andrógenos, y prednisona (5 mg dos veces al día) en hombres con cáncer prostático resistente, el cual fue iniciado en 2016.

Como se puede observar el estudio clínico indicado, fue financiado por Janssen Research & Development, LLC., e indicaba a un experto en la materia la posibilidad de emplear estos activos en un método de tratamiento para pacientes con cáncer. De esta forma, el método de tratamiento (soportado por la descripción) había sido anticipado por el estudio citado y por lo tanto la solicitud en estudio no cumple con el requisito de novedad.

Nivel inventivo.

El opositor afirma que la composición de la solicitud en estudio carece de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de Gras, Auchus et al., y la patente US20140336157. Las enseñanzas de Gras, Auchus et al. y US20140336157, habrían mostrado a una persona versada en la materia la posibilidad de combinar prednisona y abiraterona con Niraparib de acuerdo con lo siguiente:

– Auchus R, Yu M, Nguyen S y Mundle S., 2014 enseñan que el uso de acetato de abiraterona y prednisona está aprobado para pacientes que sufren de cáncer de próstata resistente, y analizan la dosificación alta de prednisona y sus efectos negativos. Tal estudio fue financiado por Janssen Research & Development. – El documento de patente US20140336157, de Janssen Oncology Inc., se refiere al método de tratamiento de abiraterona y prednisona para el tratamiento del cáncer de próstata y sugiere la adición de un nuevo agente terapéutico. – Gras en 2013, enseñaba el niraparib como un medicamento nuevo y potente inhibidor de PARP 1 y 2, con potencial para ser empleado en el tratamiento del cáncer de próstata. Recordemos que Niraparib fue desarrollado por Tesaro y recibió aprobación por FDA en 2017 (drugbank.ca). – Lo anterior, sumado al ensayo clínico NCT02924766, muestra un camino hacia nuevos métodos de tratamiento con actividad deseable sobre el tratamiento del cáncer de próstata que incluye el uso de abiraterona, prednisona y niraparib.

Por lo tanto, el opositor señala que una persona versada en la materia en vista de las sugerencias realizadas por Auchus et al., US20140336157, el estudio clínico, (las cuales fueron financiadas por Janssen) y Gras, habría recibido motivación suficiente para diseñar un método de tratamiento como el descrito por la presente solicitud e incluso con los conocimientos propios de un técnico medio versado en la materia, habría podido formular una preparación para administrar dicho tratamiento o un grupo de formulaciones de cada activo para formar un kit. Se reitera que la descripción no posee información suficiente para soportar una formulación, y no plantea un problema técnico relacionado con una formulación farmacéutica que contenga los activos mencionados.

Para terminar, el solicitante desea recordar que existen comercializadas composiciones que contienen abiraterona + prednisona, mientras que el niraparib está declarado como medicamento vital no disponible. Teniendo en cuenta la información acá presentada, se concluye que la materia descrita y la reclamada no cumplen con el requisito de nivel inventivo.

Respuesta del solicitante a argumentos de LABORATORIOS LEGRAND S.A.

Con respecto a la falta de sustento descriptivo referida por el opositor, el solicitante refiere que la materia de la solicitud se encuentra soportada en las siguientes referencias: página



Resolución N° 73934

Ref. Expediente N° NC2019/0011591

5, líneas 4 a 6; página 12, líneas 22 y 23; página 21, líneas 10 a 13; página 21, línea 14 a página 22, línea 4 y página 30, línea 17 a página 31, línea 2.

En cuanto a la afirmación sobre la falta de novedad el solicitante manifiesta que el ensayo clínico referido NCT02924766 cambiaría con el tiempo. Además, todas las versiones de este ensayo publicadas antes de la fecha de prioridad 13 de abril de 2017 no revelan ninguna de las composiciones reivindicadas, sino que refieren una combinación de niraparib y apalutamida.

El solicitante menciona que los documentos con los cuales el opositor desea desvirtuar el nivel inventivo de la solicitud no enseñan en conjunto todos y cada uno de los elementos de las reivindicaciones enmendadas. Por ejemplo, *Achus et al.*, analizan la alta dosis de prednisona y sus efectos negativos. El documento US20140336157 no describe que el “nuevo agente terapéutico” podría o debería ser un inhibidor de PARP combinado con un inhibidor de CYP17 para el tratamiento de cáncer de próstata. Tampoco hay una sugerencia en *Gras eta al.* de que niraparib se combine con otro medicamento contra el cáncer de próstata, mucho menos con acetato de abiraterona.

En resumen, el solicitante manifiesta que las referencias citadas por la parte opositora, tomadas solas o en combinación, no enseñan ni sugieren ninguna combinación de acetato de abiraterona y niraparib. Y un experto en la materia no se habría sentido motivado a combinar las enseñanzas sugeridas por el opositor.

Respuesta de la Oficina

Esta Oficina se pronuncia sobre a las objeciones de la parte opositora, de la siguiente manera:

- Antes de la fecha de prioridad de la solicitud, el ensayo clínico NCT02924766 no refiere las composiciones reivindicadas actualmente. Por lo tanto, dicha anterioridad no se considera como arte previo en el presente estudio.
- El estudio de *Auchus et al.*, aun cuando refiere la combinación de abiraterona con prednisona o prednisolona para el tratamiento de cáncer de prostata, no divulga la presencia de niraparib o de un inhibidor PARP. Dicho documento no hace parte del arte previo usado para el presente estudio.
- Por su lado, el documento US20140336157 divulga composiciones para el tratamiento de cáncer que comprende acetato de abiraterona con un agente anticancerígeno o un esteroide, donde se menciona que puede ser prednisona. Sin embargo, dicho agente anticancerígeno no es especificado como niraparib o similares. Por lo tanto y en vista de que existe arte previo más cercano a la invención dicho documento no fue tenido en consideración para evaluar la patentabilidad de la solicitud.

Es así como, aunque la oposición menciona divulgaciones pertinentes y cercanas a la invención, estas no han sido tenidas en cuenta como estado de la técnica más cercano. Dado que, como se puede detallar a continuación, existen documentos que anticipan la invención como D2 y D3.

3. Determinación del estado de la técnica



Resolución N° 73934

Ref. Expediente N° NC2019/0011591

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 13 de abril de 2017 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:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D2	Ensayo NCT01576172, National Cancer Institute (NCI)	“Ph II Study to Evaluate Olaparib With Abiraterone in Treating Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer”	12 de abril de 2012
D3	Sandhu S. K., et al. The lancet oncology	“The poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor niraparib (MK4827) in BRCA mutation carriers and patients with sporadic cancer: a phase 1 dose-escalation trial”	14 de agosto de 2013

El documento D2¹ divulga la eficacia, seguridad y tolerabilidad de olaparib con abiraterona en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, la abiterona es administrada con prednisona o prednisolona (Resumen).

El documento D3² divulga la seguridad, dosis máxima tolerada, perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos y la actividad antitumoral de niraparib en cáncer de ovario, pulmón y próstata.

4. Examen de Patentabilidad (Art. 14 D 486)

3.1 Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

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 reclamada en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 está referida a: “Una composición farmacéutica que comprende niraparib y acetato de abiraterona” (Radicado No NC2019/0011591 del 05 de agosto de 2022).

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 D2 y D3 que representan el estado de la técnica:

Tabla 1. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D2	D3
Composición que comprende	Combinación que comprende	Administración de

¹ 1National Cancer Institute (NCI). "Ph II Study to Evaluate Olaparib With Abiraterone in Treating Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer", ClinicalTrials.gov. 30 de octubre de 2013. Recuperado de Internet: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01972217>.

² Sandhu, S. K., et al. (2013).The poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor niraparib (MK4827) in BRCA mutation carriers and patients with sporadic cancer: a phase 1 dose-escalation trial. *The lancet oncology*, 14(9), 882-8927. Recuperado de [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70240-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70240-7).

Resolución N° 73934

Ref. Expediente N° NC2019/0011591

Niraparib y	200 a 300 mg de Olaparib	30 a 400 mg de Niraparib (resumen y métodos)
Acetato de abiraterona	1000 mg de Abiraterona	-----

D2 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga la administración de 200 o 300mg olaparib y 1000mg de acetato de abiraterona (Brazos e intervenciones), este documento también divulga que el olaparib es un inhibidor de la enzima poli adenosina 5' difosfato ribosa polimerasa (PARP) y combinado con acetato de abiraterona es útil en el tratamiento de cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CRPC) (Resultados del estudio).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y la composición divulgada de D2 consiste en reemplazar el inhibidor PARP olaparib por el inhibidor PARP niraparib.

No hay evidencia de que reemplazar el inhibidor PARP olaparib por el inhibidor PARP niraparib proporcione una composición con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D2, puesto que esta composición refiere su utilidad en la terapia de CRPC. Adicionalmente, no hay divulgación en la solicitud sobre las ventajas técnicas de dicho reemplazo, es decir, no se muestran resultados más allá de un efecto aditivo, como por ejemplo, un efecto sinérgico dada la combinación de los fármacos en el respectivo tratamiento.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la composición conocida en D2 con el fin de obtener una composición alternativa?

Sin embargo, intercambiar olaparib por niraparib para obtener una composición en el tratamiento de cáncer de próstata, ya está sugerido en D3 que se refiere a la administración oral de 300 mg de niraparib a pacientes con cáncer de próstata resistente a castración (pág. 884, fig. 1).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a reemplazar olaparib por el niraparib de D3 en D2, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D2 refiere que los principios activos además se co-administran junto con 5 mg de prednisona o prednisolona (resumen).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 8 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la composición de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

5. Respuesta a los argumentos del solicitante

El solicitante afirma que la persona normalmente versada en la materia no estaría motivada a reemplazar el principio activo olaparib por niraparib para llegar al objeto de la solicitud a partir del documento D2, refiriéndose a “(...) *El examinador, sin embargo, no ha identificado ninguna razón por la que una persona con conocimientos ordinarios habría estado motivada para hacer esta modificación. De hecho, hay buenas razones para creer que dicha persona no habría estado motivada para modificar la enseñanza de D2 de la manera en la que el examinador propone (...)*”.

Es oportuno aclarar que, contrario a lo afirmado por el solicitante, la razón para considerar la modificación del inhibidor PARP y llegar al objeto reclamado, se encuentra en las



Resolución N° 73934

Ref. Expediente N° NC2019/0011591

enseñanzas combinadas de D2 y D3. Es así como, D2 ya anticipaba la combinación de abiraterona con un inhibidor PARP que es olaparib y prednisolona o prednisona, la diferencia con la solicitud es el reemplazo del inhibidor PARP, es decir el olaparib por niraparib. De manera complementaria, lo enseñado por D3 respecto a que el niraparib es un inhibidor PARP-1 y PARP-2 con biodisponibilidad oral, donde se estudia su seguridad, tolerabilidad y perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos en pacientes con cáncer de próstata y ovario; son razones que permiten al experto normalmente versado en la materia decidir el reemplazo del fármaco olaparib por niraparib, esto porque además de ser fármacos de la misma familia, la solicitud no justifica un efecto sorprendente sobre lo ya divulgado en D2, en su lugar, el efecto es esperado y se produce una composición alternativa.

El solicitante refiere estudios como el de *Hussain et al*, donde la inclusión de valiparib a una combinación de abiraterona y prednisona no afectó la respuesta y argumenta que por ello no hay sugerencia alguna de la diferencia que presenta la solicitud y D2 porque “(...) *Dada la demostración de Hussain en relación a que la combinación de veliparib, acetato de abiraterona y prednisona no era más eficaz que el acetato de abiraterona y la prednisona por sí solos, las personas con conocimientos ordinarios en la materia no habrían tenido motivación para emplear esa combinación (en lugar de sólo abiraterona y prednisona), y ciertamente no habrían tenido ninguna motivación para emplear otra combinación en la que el inhibidor de PARP veliparib hubiera sido sustituido por otro inhibidor PARP como el niraparib (...)*”.

Esta Oficina se permite aclarar que, pese a las referencias hechas por el solicitante, no se demostró en la invención que con la inclusión de niraparib se obtuviera una composición con un efecto sorprendente o inesperado comparado con el obtenido en D2. Por otro lado, tampoco se demuestra que la combinación reclamada por el solicitante resulte en un efecto sinérgico o sorprendente, más allá que aquel que esperaría el técnico de conocimiento técnico promedio, que es un efecto netamente aditivo o la sumatoria de cada una de las actividades de los fármacos anticancerígenos. En consecuencia, la invención carece de nivel inventivo.

El solicitante manifiesta que D3 no sugiere la diferencia entre la solicitud y D2 porque “(...) *D3 no se opone a la enseñanza combinada de D2 y Hussain, ni se afirma que lo haga. Se ha afirmado que D3 es relevante por su enseñanza de la administración de niraparib a pacientes con mCRPC. No hay ninguna razón para creer que esta enseñanza habría llevado a aquellos con conocimientos ordinarios a administrar otro ingrediente activo con acetato de abiraterona, y mucho menos a administrar niraparib (...)*”.

Respecto al argumento del solicitante se aclara que en este caso la diferencia entre la solicitud y D2 no produce un efecto técnico comprobado, por tal motivo el reemplazo del principio activo olaparib por niraparib provee una composición alternativa. Dicho razonamiento hace parte del conocimiento técnico del experto normalmente versado en la materia, encontrando por ejemplo en D3 que niraparib así como olaparib hacen parte de los inhibidores de PARP, útiles en el tratamiento de cáncer de próstata. De tal manera que se sugiere reemplazar uno por otro, esperando en el mejor de los casos que la actividad se mantenga como es el caso de la solicitud. Por lo tanto, no se confiere nivel inventivo a la composición reivindicada.

Que el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2019/0011591 el 18 de octubre de 2019, tituló la invención como: “TERAPIA DE COMBINACIÓN PARA CÁNCER DE PRÓSTATA”. Sin embargo, no se acepta porque no se contemplan los principios activos

Resolución N° 73934

Ref. Expediente N° NC2019/0011591

involucrados en la composición, y de acuerdo con el objeto de la solicitud, el título de la invención quedará de la siguiente manera: “COMPOSICIÓN QUE COMPRENDE NIRAPARIB, ACETATO DE ABIRATERONA Y PREDNISOLONA O PREDNISONA, PARA EL TRATAMIENTO DE CÁNCER DE PRÓSTATA”.

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 (E),

RESUELVE

ARTÍCULO 1: Declarar infundada la oposición presentada por LABORATORIOS LEGRAND S.A de acuerdo con las razones expuestas en la parte considerativa de la presente Resolución.

ARTÍCULO 2: Denegar la patente de invención a la creación titulada “COMPOSICIÓN QUE COMPRENDE NIRAPARIB, ACETATO DE ABIRATERONA Y PREDNISOLONA O PREDNISONA, PARA EL TRATAMIENTO DE CÁNCER DE PRÓSTATA”.

ARTÍCULO 3: Notificar el contenido de la presente resolución a JANSSEN PHARMACEUTICA NV, 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 24 de octubre de 2022



Firmado digitalmente
por: JUAN CAMILO
DURAN TELLEZ
Fecha: 2022.10.24
09:03:01 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.

