

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:27219

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/11-003597

EI 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 14 de enero de 2010, con el N° 11-003597-00000-0000, por la(s) sociedad(es) Abbvie Bahamas Limited, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "FORMULACIÓN FARMACÉUTICA DE EPROSARTAN", que corresponde a la solicitud internacional PCT/EP2009/058724 del 09 de julio de 2009.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 633 del 20 de octubre de 2011, habiéndose presentado oposición por parte de las sociedad(es) Synthesis S.A.S, la(s) cual(es) una vez fue(ron) estudiada(s) por el Despacho, desvirtuó la patentabilidad del objeto en estudio como se analizará más adelante.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 16176, notificado por fijación en lista el 3 de septiembre de 2013, se requirió a la 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 la solicitante mediante escrito radicado bajo el N° 11-003597-00010-0000 del 26 de noviembre de 2013, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó nueva(s) reivindicación(es) 1 a 6 que reemplaza(n) las originalmente presentadas, atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo. Se aceptó el nuevo 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 la(s) reivindicación(es) 1 a 6, no cumple(n) con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

6.1 Oposición presentada

La sociedad opositora señala que la solicitud de patente carece de altura inventiva toda vez que a la fecha de prioridad de la solicitud, 11 de Julio de 2008, un experto en la

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:27219

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/11-003597

materia puede llegar de manera evidente a una formulación farmacéutica que comprende un antagonista de los receptores de angiotensina II como eprosartán, en la forma de una formulación de liberación inmediata a partir del documento EP0955294 publicado el 10 de Noviembre de 1999. Señala, la opositora que de forma particular el documento en la página dos, párrafo 1, en la página 8 y el ejemplo 94 se refiere a antagonistas de los receptores de angiotensina II útiles en la regulación de la HTA, el tratamiento de ICC, insuficiencia renal y glaucoma, a composiciones farmacéuticas que incluyen los antagonistas, y los métodos de uso de dichos compuestos, por lo que la solicitud carece de altura inventiva frente al documento EP0955294.

La solicitante señala en su respuesta que el documento EP0955294 no menciona formulaciones farmacéuticas que comprendan eprosartán ácido en una dosis de 420 a 480 mg, asimismo, señala que dicho documento no provee enseñanza alguna con respecto a que el mesilato de eprosartán difiere del eprosartán ácido en cuanto a su biodisponibilidad, además, la lectura de EP0955294 no enseña ni sugiere que el eprosartán ácido tenga una mejor biodisponibilidad que el mesilato de eprosartán. Concluye la solicitante señalando que el técnico medio en la materia no tendría indicio algunos sobre el hecho que una baja dosis de eprosartán ácido resultará en un efecto comparable al obtenido con una dosis mayor de mesilato de eprosartán.

Este despacho encuentra que la solicitud EP0955294 enseña el compuesto eprosartán ácido y formulaciones farmacéuticas que lo incorporan (Pág. 8, líneas 3-26), donde la dosis del agente activo está en el rango de 1 a 500 mg (Pág. 8, líneas 30-31) y particularmente, enseña una formulación oral en capsulas de gelatina dura que incluye: eprosartán ácido 100 mg (47,6%), lactosa 100 mg y estearato de magnesio 10 mg (Pág. 34, línea 56 a Pág. 35, línea 8). Por tanto, el documento EP0955294 se tendrá en cuenta en el análisis de patentabilidad, toda vez que el rango de la dosis del fármaco divulgado abarca el rango reclamado en la presente solicitud.

6.2. Objeto de la invención.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de desarrollar una formulación de eprosartan de mayor biodisponibilidad que formulaciones de mesilato de eprosartán para alcanzar la dosis diaria efectiva a partir de una menor cantidad de fármaco.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona formulaciones de eprosartán (base libre) de biodisponibilidad aumentada frente a las formulaciones de mesilato de eprosartán.

6.3. Determinación del estado de la técnica.

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 11 de julio de 2008, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de la cual se invoca prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron el (los)

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:27219

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/11-003597

siguiente(s) documento(s) que anticipa(n) el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO9925321	"High drug load immediate and modified release oral dosage formulations and processes for their manufacture"	27/Mayo/1999
D2	EP0955294	"Imidazolyl-alkenoic acid"	10/Noviembre/1999

El documento D1¹ divulga una formulación farmacéutica oral de liberación inmediata o retardada de eprosartán ácido anhidro obtenidas por granulación vía húmeda o seca que presentan alta carga del fármaco (Pág. 2, líneas 8-18). Dicha formulación puede incluir como agentes de relleno: lactosa, almidón, manitol , sorbitol, celulosa, entre otros; desintegrantes como almidón glicolato de sodio, carmelosa sódica, PVP y aglutinantes como gelatina, almidón, HPMC, HPC, CMC sódica, ácido alginico, acacia y aminoácidos (Pág. 6, líneas 6-29), preferiblemente, lactosa, almidón, celulosa microcristalina, PVP y arginina (Pág. 6, líneas 30-37). Donde dicha formulación corresponde preferiblemente a una tableta o capsula y comprende entre 200 y 400 mg de eprosartán ácido (Pág. 7, líneas 18-29). D1 divulga la combinación de eprosartán ácido junto con otros activos tales como hidroclorotiazida y furosemida (Pág. 8, líneas 1-6), particularmente enseña la combinación de eprosartán ácido 200-400 mg con hidroclorotiazida 6.25-25 mg (Pág. 8, líneas 9-11). Asimismo, el documento enseña una formulación oral de liberación inmediata (ejemplo 3) que incluye gránulos de eprosartán ácido 300 mg (75% p/p), celulosa microcristalina (Avicel PH102) 14 mg, lactosa hidratada 14 mg, crospovidona 7 mg y almidón pregelatinizado 14 mg mezclados con celulosa microcristalina 40 mg, croscarmelosa sódica 8 mg y estearato de magnesio 3.2 mg (Pág. 9, línea 33 a Pág. 10, línea 14).

El documento D2² enseña el compuesto eprosartán ácido (Pág. 4, línea 2) y formulaciones farmacéuticas que lo incorporan (Pág. 8, líneas 3-26), específicamente divulga que formulaciones solidas de inhibidores de angiotensina II pueden incluir como excipientes: almidón, lactosa, sulfato de calcio, sacarosa, talco, gelatina, agar, pectina acacia, estearato de magnesio y ácido esteárico (Pág. 8, líneas 4-6), donde la dosis del agente activo está en el rango de 1 a 500 mg (Pág. 8, líneas 30-31). Particularmente, enseña una formulación oral en capsulas de gelatina dura que incluye: eprosartán ácido 100 mg (47,6%), lactosa 100 mg y estearato de magnesio 10 mg (Pág. 34, línea 56 a Pág. 35, línea 8).

6.4. Nivel Inventivo

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*

1 http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=9925321A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=19990527&DB=EPODOC&locale=en_EP

2 http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=EP&NR=0955294A2&KC=A2&FT=D&ND=5&date=19991110&DB=EPODOC&locale=en_EP

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:27219
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/11-003597

hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”.

En el presente caso, la formulación reclamada en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que las reivindicación 1 se refiere a: “Una formulación farmacéutica ora de liberación inmediata que comprende...” (Ver página 8 del radicado N° 11-003597-00010-0000)

Tabla 1

Características esenciales	D1	D2
Formulación farmacéutica oral de liberación inmediata que comprende:	Formulación farmacéutica oral de liberación inmediata que comprende:	Formulación farmacéutica que comprende:
440 – 460 mg de eprosartán ácido	300 mg de eprosartán ácido (Pág. 7, líneas 18-29)	1 a 500 mg de eprosartán ácido (Pág. 8, líneas 30-31)
Monohidrato de lactosa 200M (	Lactosa (Pág. 33, línea 34 a Pág. 34, línea 13)	Lactosa (Pág. 8, líneas 4-6)
Celulosa microcristalina silicificada.	Celulosa microcristalina (Avicel PH102) (Pág. 33, línea 34 a Pág. 34, línea 13)	No menciona
Almidón	Almidón, (Pág. 33, línea 34 a Pág. 34, línea 13)	Almidón (Pág. 8, líneas 4-6)
N-vinil-2-pirrolidona entrecruzada	N-vinil-2-pirrolidona entrecruzada (Crospovidona) (Pág. 33, línea 34 a Pág. 34, línea 13)	No menciona
		Sulfato de calcio, sacarosa, talco, gelatina, agar, pectina acacia, estearato de magnesio y ácido esteárico (Pág. 8, líneas 4-6)

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque: D1 divulga una formulación farmacéutica oral de liberación inmediata de eprosartán ácido anhidro entre 50 y 1000mg de eprosartán ácido, preferiblemente entre 200 y 400 mg (Pág. 7, líneas 18-29). El documento enseña específicamente una formulación oral de liberación inmediata que incluye gránulos de eprosartán ácido 300 mg (75% p/p), celulosa microcristalina 14 mg, lactosa hidratada 14 mg, crospovidona 7 mg, almidón pregelatinizado (14 mg) mezclados con celulosa microcristalina 40 mg, croscarmelosa sódica 8 mg y estearato de magnesio 3.2 mg (Pág. 9, línea 33 a Pág. 10, línea 14); a su vez, D2 enseña formulaciones farmacéuticas que incorporan eprosartán ácido en el rango de 1 a 500 mg (Pág. 8, líneas 3-31) que pueden incluir como excipientes: almidón, lactosa, sulfato de calcio, sacarosa, talco, gelatina, agar, pectina acacia, estearato de magnesio y ácido esteárico (Pág. 8, líneas 4-6).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la composición de D1 consiste en que la formulación de la anterioridad D1 no enseña específicamente el rango del principio activo en la formulación, es decir, entre 440 y 460 mg de eprosartán

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:27219

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/11-003597

ácido.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la divulgación de D2 consiste en que la anterioridad D2 no enseña la incorporación de celulosa microcristalina silicificada ni N-vinil-2-pirrolidona entrecruzada en la formulación.

El efecto que logra el hecho de preparar una formulación oral de liberación inmediata de 440 a 460mg de eprosartán ácido es obtener una biodisponibilidad equivalente a la formulación de 600mg de mesilato de eprosartán.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo formular una composición oral de liberación inmediata de de 440 a 460mg de eprosartán ácido, con el fin de lograr una biodisponibilidad equivalente a la formulación de 600mg de mesilato de eprosartán?.

El documento D2 ya divulga formulaciones farmacéuticas que incorporan eprosartán ácido en el rango de 1 a 500 mg (Pág. 8, líneas 3-31).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia incluiría el fármaco eprosartán ácido en el rango entre 1 y 500 mg revelado en el documento D2 en la formulación oral de liberación inmediata divulgada en el documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 6 no mencionan alguna característica que hagan inventiva a la composición de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no cumplen el requisito de nivel inventivo.

La Solicitante argumenta que los inventores de la presente solicitud encontraron que el eprosartán ácido tiene una mejor biodisponibilidad comparado con el mesilato de eprosartán, ya que una cantidad de 440 a 460mg de eprosartán ácido es bioequivalente a una cantidad de 600mg de mesilato de eprosartán. Por lo que concluye la Solicitante que el efecto técnico inesperado es que 440 a 460mg de eprosartán ácido tengan la misma biodisponibilidad de 600mg de mesilato de eprosartán.

Al respecto este Despacho encuentra que el documento D1 había anticipado las propiedades farmacocinéticas del activo eprosartán ácido, toda vez que D1 señala que el fármaco eprosartán es una molécula anfifílica que contiene dos grupos funcionales ácidos y un grupo básico de tipo imidazol que a pH neutro se comporta como un ion dipolar y que de acuerdo con la teoría de absorción basada en el pH y el coeficiente de partición únicamente las especies no ionizadas como la formada a pH inferior a 2 y la iónica neutra formada a pH mayor a 6.8 son absorbidas por difusión pasiva (Pág. 4, línea 31 a Pág. 5, línea 6), por lo que una persona medianamente versada en la materia a partir de la lectura de D1 tendría la expectativa razonable de encontrar una mayor biodisponibilidad de eprosartán en la forma ácida que la sal mesilato. Asimismo, D1 sugiere que las formulaciones orales de liberación inmediata de 200 a 400mg de eprosartán ácido son equivalentes a una composición de 600mg de eprosartán mesilato

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:27219

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/11-003597

(Pág. 5, líneas 13-26) con un régimen de dosificación equivalente para una formulación oral de liberación inmediata de 200 a 400mg de eprosartán ácido y una de 600mg de eprosartán mesilato (Pág. 7, líneas 21-25). Por tanto, este Despacho encuentra que el efecto sobre la biodisponibilidad del fármaco eprosartán ácido no resulta inesperado a partir del documento D1, asimismo el documento D2 revela el eprosartán ácido y

Continúa la Solicitante señalando que el objeto de la presente solicitud es suministrar una formulación con un compuesto de eprosartán que tuviera una mejor biodisponibilidad que el medicamento comercialmente disponible, teniendo como ventaja una menor cantidad de droga que el producto comercial pero los mismos efectos farmacológicos

Al respecto este Despacho reitera que D1 divulga manifiestamente formulaciones orales de liberación inmediata de 200 a 400mg, específicamente 300mg de eprosartán ácido en su forma anhidro lo cual permite disminuir el peso de la tableta y además incrementar la solubilidad del fármaco y por ende su biodisponibilidad, toda vez que las formas anhidras presentan una energía termodinámica mayor que las formas hidratadas, como el metanosulfonato de eprosartán, lo cual les permite una mayor interacción con el agua y por ende un incremento en la solubilidad en medio fisiológico.

Por tanto, el diseño de una formulación de 440 a 460mg de eprosartán base no evidencia actividad inventiva alguna para una persona versada en la materia a partir de las enseñanzas de D1 que sugiere que las formulaciones orales de liberación inmediata de 200 a 400mg de eprosartán ácido son equivalentes a una composición de 600mg de eprosartán mesilato (Pág. 5, líneas 13-26), más aún con el conocimiento que las formas anhidras de los fármacos, tal como el revelado en D1, presentan mayor biodisponibilidad que la forma hidratada, i.e. metanosulfonato de eprosartán. Asimismo, D1 señala manifiestamente que las formulaciones orales de liberación inmediata de 200 a 400mg de eprosartán ácido no generan efectos tóxicos al ser administradas a un paciente (Pág. 8, líneas 12-14) y que son efectivas en el control de la hipertensión, falla cardíaca congestiva y falla renal (Pág. 8, líneas 15-25), lo que indica irrefutablemente a una persona conocedora del campo técnico que dicha formulación con 200 a 400mg de eprosartán base es bioequivalente a la formulación de 600mg de eprosartán metanosulfonato.

Continua la Solicitante señalando que para proporcionar la misma terapia que el mesilato de eprosartán pero con una dosis diaria menor de otra forma de eprosartán, la persona con habilidad en la materia técnica tendría hacer una selección de dos opciones, la primera seleccionar la forma ácida y la segunda seleccionar un rango de dosis de 440 a 460mg, por lo que la persona con habilidad en la materia que parte del mesilato comercialmente disponible y que desea llegar a una menor dosis de la droga, no encontraría en el arte previo citado ningún indicio que lo llevara a escoger el eprosartán ácido que es una de las muchas formas de eprosartán disponibles y a seleccionar un rango de dosis de 440 a 460mg.

Al respecto, se aclara a la Solicitante que el estado de la técnica está conformado por

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:27219

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/11-003597

todas las divulgaciones anteriores a la fecha de prioridad de la solicitud y no se encuentran limitadas a los productos disponibles a nivel comercial como se infiere de la argumentación del memorial que se concentra en la comparación de la presente solicitud frente a una formulación comercial de 600mg de mesilato de eprosartán. Por tanto, se reitera que el documento D1 corresponde al estado de la técnica más cercano a la invención, toda vez que D1 divulga una formulación oral de liberación inmediata que incluye eprosartán ácido y los excipientes que reclama la presente solicitud en la misma proporción, esto es: celulosa microcristalina 14 mg, lactosa hidratada 14 mg, crospovidona 7 mg, almidón pregelatinizado (14 mg), celulosa microcristalina 40 mg, croscarmelosa sódica 8 mg y estearato de magnesio 3.2 mg (Pág. 9, línea 33 a Pág. 10, línea 14).

Contrario a lo señalado por la Solicitante, este Despacho encuentra que el documento D1 enseña claramente la equivalencia entre la forma mesilato de eprosartán y el eprosartán base o en los términos de la Solicitante “eprosartán ácido”, por lo que D1 aleja a la persona versada en la materia de tener que seleccionar una posibilidad de las diferentes sales que enumera la solicitante y la concentra en la equivalencia entre la forma mesilato y la base libre. Asimismo, como se reitera a lo largo de este memorial, D1 claramente sugiere que las formulaciones orales de liberación inmediata de 200 a 400mg de eprosartán ácido son equivalentes a una composición de 600mg de eprosartán mesilato (Pág. 5, líneas 13-26 y Pág. 8, líneas 12-14).

Por otra parte, en relación al rango de dosificación, tal como lo señala la tabla 2, el documento D2 enseña formulaciones sólidas que contienen entre 1 y 500 mg de eprosartán ácido (Pág. 8, líneas 30-31) mientras que D1 enseña formulaciones que contienen entre 200 y 400mg de eprosartán ácido. A partir de estas enseñanzas, este Despacho no evidencia actividad inventiva en la selección del rango de dosificación entre 440 y 460mg del activo eprosartán, toda vez que a partir de la combinación de D1 y D2 se evidencia un rango no evaluado limitado al espectro entre 400 y 500mg, por lo que a través de un ensayo de biodisponibilidad con un diseño experimental convencional se habría llegado a establecer dicho rango. Lo anterior basado en el hecho que las formulaciones divulgadas en D1 que contienen entre 200 y 400mg de la forma ácida son bioequivalentes a formulaciones de 600mg de la forma mesilato; sumado a lo anterior, los resultados aportados por la Solicitante muestran claramente la bioequivalencia entre una formulación que contiene 420mg de eprosartán ácido y una formulación que contiene 600mg de la forma mesilato, por lo que para una persona versada en la materia dicha bioequivalencia se evidencia en un rango desde 200 mg de eprosartán ácido tal como lo sugiere la combinación de la enseñanzas de D1 y D2.

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

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:27219

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/11-003597

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Declarar fundada la oposición presentada por la sociedad Synthesis S.A.S, 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: "FORMULACIÓN FARMACÉUTICA DE EPROSARTAN".

ARTÍCULO TERCERO: Notificar el contenido de la presente resolución a la(s) sociedad(es) Abbvie Bahamas Limited y a la(s) sociedad(es) opositora(s) Synthesis S.A.S entregándole(s) copia de la misma y advirtiéndole(s) 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 cinco (5) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 29 Abr 2014

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor(a)

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO, sic@castellanosyco.co

Doctor(a)

ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ, negocios@optimum-co.com

Elaboró: John Fredy Hernandez Montaño

Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Rozo

Revisó: Jose Luis Salazar Lopez

Aprobó: Jose Luis Salazar Lopez