

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:77881

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/11-100847

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. 31531 del 14 de mayo de 2014, la Superintendencia de Industria y Comercio denegó patente de invención a la creación denominada: "COMPOSICIONES DE DOSIS ORALES DE LIBERACIÓN RETARDADA QUE CONTIENEN BARDOLOXONA-METILO (CDDO-ME) AMORFO Y UN AGLUTINANTE HIDRÓFILO, TAL COMO UN EXCIPIENTE BASADO EN CELULOSA", con fundamento en el artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, al estimar que la invención en estudio no cumplió con el requisito de nivel inventivo.

SEGUNDO: Que mediante escrito radicado en esta Entidad el 01 de julio de 2014 con el No. 11-100847-00008-0000, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, la sociedad REATA PHARMACEUTICALS INC., interpuso recurso de reposición contra la citada Resolución, con fundamento en los argumentos que a continuación se sintetizan:

La recurrente menciona que allega un nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 18 reivindicaciones, y que la materia reclamada en este capítulo es la misma comprendida en las reivindicaciones allegadas en respuesta al oficio No. 23242, pero con modificación en la antigua reivindicación 1, se re-escribió una nueva reivindicación 2 y se eliminó la antigua reivindicación 11.

La recurrente manifiesta que "(...) aunque el documento D1 describe gránulos, dicho documento no menciona ni sugiere la formulación reclamada que contiene distintas partículas (A) y (B) (...) Por el contrario, los componentes de la presente formulación están repartidos entre diferentes partículas diferentes (A) y (B): La partícula (A) consiste en bardoxolona-metilo amorfo y un excipiente formador de vidrio (como se indica en la presente reivindicación 1) y únicamente bardoxolona-metilo amorfo (como se indica en la presente reivindicación 2). La partícula (B) consiste en un aglutinante hidrófilo, tal como hidroxipropilmetilcelulosa (como se indica en la presente reivindicación 9). Por lo tanto, el documento D1, en forma individual o en combinación con el documento D2 no conduciría a una persona del oficio medianamente versada en la técnica a la formulación reclamada que contiene las partículas (A) y (B)".

Señala a continuación que "(...) De esta forma, si alcanzar una mayor biodisponibilidad es el objetivo final, como argumenta el examinador al escoger una forma amorfa, la persona del oficio normalmente versada en la técnica no tendría la motivación de adicionar un aglutinante hidrofóbico como hidroxipropil-metilcelulosa porque dicha persona sabría que tal aglutinante inhibiría la biodisponibilidad. En otras palabras, debido a que la concentración máxima observada (Cmax) se optimiza con una forma

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:77881

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/11-100847

amorfa, una persona del oficio medianamente versada en la técnica no tendría razón lógica para buscar una curva de concentración en plasma alternativa mediante la adición de un aglutinante hidrofóbico (...)El ‘problema’ solucionado por la presente invención consistió en alcanzar una curva de concentración en plasma con bardoxolona-metilo amorfo que se acercara lo más posible a la curva obtenida con bardoxolona-metilo cristalino. Considerando los argumentos presentados anteriormente, el ‘problema’ y la ‘solución’ no pudieron haber sido obvios para una persona del oficio antes de la fecha de prioridad de la presente solicitud. Así, teniendo en cuenta el propio razonamiento del examinador, es claro que las enseñanzas de los documentos D1 y D2 no están siendo combinadas adecuadamente, e incluso si fueran combinadas no afectarían el nivel inventivo de la presente solicitud, como se indicó anteriormente”.

La recurrente indica que “datos específicos presentados en la solicitud original demuestran el hecho que un aglutinante hidrofílico como hidroxipropil-metilcelulosa ejerce de manera sorprendente diferentes efectos en los perfiles de liberación de bardoxolona-metilo dependiendo de cómo se presenta hidroxipropil -metilcelulosa en la formulación. Como se concluye a continuación, los datos muestran la razón por la cual una persona del oficio versada en la técnica no esperaría llegar a la formulación reclamada que contiene las partículas (A) y (B) como una extrapolación obvia de la formulación con partículas individuales que contiene todos los componentes, incluyendo hidroxipropil-metilcelulosa, en una sola partícula, descrita en D1(...) la publicación W02009/023232 describe hidroxipropilmetilcelulosa no como una población distinta de partículas, como se reclama actualmente en la partícula (B), sino como un excipiente formador de vidrio para producir una dispersión sólida amorfa de bardoxolona-metil. En dicho documento se menciona el hidroxipropil-metilcelulosa como un excipiente para uso en la preparación de una dispersión (página 33, párrafo 0169) (...) incluyen celulosa microcristalina, como las formulaciones de la presente solicitud (...) crospovidona como un disgregante, mientras las formulaciones de la presente solicitud utilizan el disgregante copovidona con funcionalidad y química similar (los dos disgregantes son derivados de pirrolidona de polivinilo).

Llamamos la atención del examinador a las tablas 1 y 3 y a la figura 1 de la presente solicitud. Particularmente, cada formulación #3, #4, y #5 de la presente solicitud contiene crecientes concentraciones de hidroxipropil-metilcelulosa como la partícula (B), como se encuentra en la tabla de la página 8 de la publicación internacional. Agrega que la formulación correspondiente descrita en el documento W02009/023232 también contiene Hidroxipropil-metilcelulosa, pero el compuesto está presente como un excipiente formador de vidrio en una dispersión homogénea llamada ‘PO Forma B (HPMCP)’ (página 48, tabla 22, segunda columna; tabla en página 33)(...) Las formulaciones de la presente invención presentan una ventaja inesperada en cuanto a los perfiles liberación de bardoxolona-metilo como se determinó en parte mediante la concentración máxima observada ($C_{m\acute{a}x}$) de bardoxolona-metilo en monos. Específicamente, la tabla 22 de la publicación W02009/023232 muestra que el C_{max} para ‘PO Forma B (HPMCP)’ es 50.7 ng/mL. La concentración disminuye abruptamente en un periodo de 72 horas.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:77881

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/11-100847

Por el contrario, la figura 1 y la tabla 3 de la presente solicitud muestran que el Cmax para las formulaciones #3, #4 y #5 es mucho menor (22.4, 11.4 y 16.0 ng/mL, respectivamente). Estos datos refuerzan el hecho de que las formulaciones de la presente solicitud no dan lugar a un pico agudo o potencialmente dañino en la concentración sanguínea de bardoxolona-metilo poco después de la administración oral. Incluso, los perfiles de liberación de la figura 1 demuestran tiempos más largos de exposición de los monos al bardoxolona-metilo en comparación con la exposición al 'PO Forma B (HPMCP)' de la publicación W02009/023232. Adicionalmente, en la tabla 22 incluida en la publicación W02009/023232, la columna 2 se refiere a "PO Forma B (HPMCP) micronizada que es una formulación de bardoxolona-metilo amorfo que no contiene HPMC, es decir que contiene bardoxolona-metilo puro, no en un sólido vidrioso. Mientras el Cmax para "PO Forma B (HPMCP) micronizada es 33.3 ng/mL, la incorporación de hidroxipropil-metilcelulosa para formar un sólido vidrioso resulta en un Cmax de 50.7 ng/mL como se describió anteriormente (tabla 22, columna 5). Sin embargo, cuando se utiliza PVP/PA en lugar de HPMC como un excipiente formador de vidrio, el Cmax no cambia, como se observa en la columna 4 de la tabla 22 de la publicación W02009/023232.

Estos datos comparativos claramente demuestran el efecto impredecible de hidroxipropil-metilcelulosa en el Cmax, dependiendo de cómo se usa en las formulaciones; que contienen bardoxolona-metilo. Así, los datos son evidencia de la ventaja sorprendente de una menor y más segura concentración máxima observada (Cmax) cuando el hidroxipropil-metilcelulosa está presente como la partícula (B) de la formulación reclamada, en lugar de como excipiente formador de vidrio en una dispersión homogénea (...) al haberse demostrado un efecto técnico inesperado que no podría haber sido derivado en forma obvia por una persona con conocimientos en la técnica a partir de su conocimiento previo y las enseñanzas descritas en los documentos citados D1 y D2".

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

Respecto del nuevo capítulo reivindicatorio presentado, esta Oficina lo acepta porque en esencia es la misma materia y no se observa ampliación de la misma, como lo explica la recurrente, procediendo a responder los argumentos presentados en el recurso a través de los cuales la recurrente pretende sustentar la presencia de nivel inventivo en la forma de dosis solida reivindicada.

Con relación al argumento según el cual el documento D1 describe gránulos, pero no menciona ni sugiere la formulación reclamada que contiene distintas partículas (A) y (B), esta Oficina aclara que el documento D1 no se utilizó para afectar la novedad de la formulación reclamada y que aunque en él no se mencione específicamente que los gránulos divulgados (párr. 26 y párr. 68) estén conformados por partículas del principio activo bardoloxona-metilo (CDDO-Me) amorfo, partículas de aglutinante y de otros

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:77881

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/11-100847

excipientes, no se excluye que la forma sólida granular de D1 pueda estar en forma de partículas separadas, lo cual es inherente a una mezcla sólida.

Por otro lado, se aclara que la forma de dosis sólida de D1 con bardoloxona-metilo (CDDO-Me), también incluye partículas de CMC (aglutinante hidrófilo), lactosa, estearato de magnesio e hidroxipropilcelulosa (aglutinante hidrófilo). De manera, que este documento en su totalidad sí motivaría a la persona del oficio medianamente versada en la técnica a la obtención de la formulación reivindicada.

En cuanto tiene que ver con el hecho de que no habría motivación para una persona del oficio versada en la técnica en combinar las enseñanzas descritas en los documentos D1 y D2 con el fin de modificar una forma de bardoxolona-metilo amorfo, y que además no se tendría la motivación de adicionar un aglutinante hidrofóbico como hidroxipropilmetilcelulosa porque dicha persona sabría que tal aglutinante inhibiría la biodisponibilidad, se aclara que contrario a lo argumentado por el recurrente, los documentos D1 y D2 combinados en su totalidad muestran las características técnicas esenciales de la formulación, en donde D2 enseña que el aglutinante Hidroxipropilmetilcelulosa se utiliza comúnmente en la industria farmacéutica, en la fabricación de formas sólidas, en diferentes proporciones para retardar la liberación del ingrediente activo, en un rango del 10 a 80 %, el cual se considera apropiado para lograr la liberación retardada de una forma de dosis sólida (Págs. 346 a 348).

Asimismo, se aclara que el problema técnico objetivo de la presente solicitud era cómo modificar la forma de dosis sólida conocida en el documento D1 para lograr una forma de dosis alternativa (entrega de liberación retardada) y no el de alcanzar una mayor biodisponibilidad al escoger la forma amorfa del bardoxolona-metilo, de manera que al utilizar el HPMC, en diferentes proporciones, como lo muestra D2 con los excipientes ya divulgados en D1, se logró modificar la entrega de la forma sólida, de una entrega inmediata o convencional a una entrega de liberación retardada.

Adicionalmente, es importante mencionar que, la solución al problema no puede estar representada por un resultado como lo es *“el alcanzar una curva de concentración en plasma con bardoxolona-metilo amorfo que se acercara lo más posible a la curva a obtenida con bardoxolona-metilo cristalino”*, sino por un producto, con sus componentes y proporciones, que cumpla con los requisitos de patentabilidad. De manera que las enseñanzas de D1 y D2, contrario a lo afirmado por el solicitante, sí motivan a la persona del oficio medianamente versada en la técnica a obtener la formulación reclamada.

Se advierte además que, respecto a los comentarios de la información de la tabla 22 del documento WO2009023232 obtenidos con una formulación de bardoxolona-metilo amorfa, y publicados posteriormente a la fecha de prioridad de la presente solicitud, esta Oficina encuentra que dichos datos no son comparables a los de las formulaciones reivindicadas por las siguientes razones: Las formulaciones de la invención comprenden además del eudragit, (copolímero aniónico basado en ácido metacrílico y acrilato de etilo), el cual es utilizado comúnmente en la granulación de

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:77881

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/11-100847

sustancias farmacológicas para la liberación controlada¹, el aglutinante hidrofílico Hidroxipropilmetilcelulosa, y celulosa microcristalina, lactosa mono hidrato, HPMC, en diferentes cantidades, mientras que las divulgadas en la tabla 22, presentan la forma B que pueden comprender bardoxolona-metilo con PVP/VA, otra opción es la que comprende HPMCP o con la que contiene Eudragit; por lo anterior, a eso se debe que el Cmáx de las formulaciones 3, 4 y 5 de la solicitud sean menores (22.4, 11.4 y 16.0 ng/mL, respectivamente) comparado con los valores de Cmáx 34.8 ng/mL mostrado por la formulación 1 (comparativa que contiene copovidona como desintegrante, el cual no contienen las formulaciones 3, 4 y 5 de la solicitud) de la descripción de la presente solicitud y el Cmáx de 50,7 ng/mL mostrado por la formulación forma B y HPMCP de la publicación W02009/023232.

En resumen, las composiciones reivindicadas no enseñan datos que den evidencia de un efecto técnico sorprendente logrado por dichas formas de dosis sólidas, reclamadas en el capítulo reivindicatorio presentado en el recurso (reivindicaciones 1 a 18), ya que se derivaron de forma obvia por una persona con conocimientos en la técnica a partir de su conocimiento previo, y las enseñanzas descritas en los documentos citados D1 y D2, como se explicó antes. Por lo tanto se concluye que el objeto reivindicado no cumple con el requisito de nivel inventivo.

De otro lado, es importante recordar que, para el formulador, el primer criterio cuando elige un aglutinante, es que éste sea compatible con los otros componentes de la tableta y secundariamente, que imparta suficiente cohesión a los polvos para permitir un normal proceso (ajustarse a las medidas, lubricación, compresión y empaquetado), permitiendo a la tableta desintegrarse y al fármaco disolverse luego de ser ingerido, liberando los principios activos para su absorción².

De manera que, tomando en cuenta los datos comparativos mostrados, no es posible atribuirle un efecto impredecible de hidroxipropil-metilcelulosa en el Cmáx, a las formulaciones reivindicadas ni mucho menos que exista una ventaja sorprendente de una menor y más segura concentración máxima observada (Cmáx).

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; en consecuencia, no se halla mérito para revocar la decisión impugnada.

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

RESUELVE:

¹<http://eudragit.evonik.com/product/eudragit/en/products-services/eudragit-products/enteric-formulations/l-100-55/pages/default.aspx>

²<http://repositorio.ug.edu.ec/bitstream/redug/703/33/TESISC~4.pdf>

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:77881

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/11-100847

ARTÍCULO PRIMERO: Confirmar la decisión contenida en la Resolución No. 31531 del 14 de mayo de 2014, por medio de la cual se denegó una patente de invención.

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a la sociedad REATA PHARMACEUTICALS INC., advirtiéndole que contra ella no procede recurso alguno, por encontrarse agotada la vía gubernativa.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 18 Dic 2014

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor(a)

SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ, NOTIFICACIONES@CLARKEMODET.COM.CO

Elaboró: Lyna Del Carmen Mordecay Dunoyer

Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Roza

Revisó: Carlos Daniel Lemus Giraldo

Revisó: Jose Luis Salazar Lopez

Aprobó: JosÉ Luis Londoño Fernández