

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:49798

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/11-082167

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. 78835 del 17 de diciembre de 2013, la Superintendencia de Industria y Comercio denegó patente de invención a la creación denominada: “COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN EL ÉSTER DE ÁCIDO (2R,3R,4R,5R)-5-(4-AMINO-2-OXO-2H-PIRIMIDIN-1-IL)-4-FLUORO-2-ISOBUTIRILOXIMETIL-4-METIL-TETRAHIDROFURAN-3-IL ISOBUTÍRICO COMO INHIBIDOR DE POLIMERASA DE HCV”, con fundamento en el artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, al estimar que la invención en estudio no cumplió con el requisito de novedad.

SEGUNDO: Que mediante escrito radicado en esta Entidad el 30 de enero de 2014 con el No. 11-082167-00012-0000, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, la sociedad F. HOFFMANN-LA ROCHE A.G., interpuso recurso de reposición contra la citada Resolución, con fundamento en los argumentos que a continuación se sintetizan:

La sociedad recurrente manifiesta respecto al título de la invención que “... consideramos que el título que refleja de una manera más apropiada las composiciones que son objeto de la presente solicitud es el siguiente: ‘Composiciones farmacéuticas que comprenden el (2R,3R,4R,5R)-5-(4-amino-2-oxo-2H-pirimidin-1-il)-4-fluro-2-isobutiriloximetil-4-metil-tetrahidro-furan-3-il éster de ácido isobutírico como inhibidor de polimerasa de HCV’”

En cuanto al efecto técnico de la invención señala que “...el incremento significativo de la densidad aparente con la hidroxipropilcelulosa, con un tamaño menor de gránulo fue un resultado sin precedentes, esto teniendo en cuenta que no existen datos que sugieran propiedades superiores de densificación de la hidroxipropilcelulosa para fármacos de baja densidad aparente con un crecimiento razonable de los gránulos (...) la utilización de hidroxipropilcelulosa en composiciones del compuesto 1 proporciona varias ventajas al garantizar un procesamiento de producto y robustez superiores, ventajas como: (a) una densidad aparente más alta, (b) un tamaño de partícula que resulta más adecuado para una compresión y flujo mejorados, (c) una buena compresión, y (d) perfiles de disolución más rápidos (...) las formulaciones de la

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:49798

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/11-082167

presente invención ("formulación innovadora" Tabla 8) requieren un procedimiento de únicamente 1 etapa para conseguir la densidad aparente que se busca. Además, contienen un nivel más alto del compuesto 1, así como niveles más bajos de ligante y de desintegrante en comparación con formulaciones que no contienen hidroxipropilcelulosa (...) la formulación de la presente invención, es decir la "formulación innovadora" resultó en una tableta más pequeña tanto en tamaño como en peso (...) las formulaciones de la invención consiguieron unas AUC (~10%) y Cmax (~50%) más altas y una Tmax más corta, en comparación con formulaciones anteriores en estudios con monos. De igual manera, los datos farmacocinéticos (PK) del estudio de voluntarios humanos sanos proporcionó observaciones similares a las informadas en el estudio farmacocinético con monos (Tabla 10)..."

Respecto al documento D1 indica que "...hace referencia de manera general a ejemplos de composiciones farmacéuticas que comprenderían los compuestos de fórmula I, sin embargo ninguno de los mencionados ejemplos revelan una composición como la que se define en la reivindicación 1 (...) cada uno de los excipientes farmacéuticos que menciona el señor Examinador en su análisis de nivel inventivo, se encuentran formando parte de composiciones diferentes a lo largo de D1 (Composición A, B y C), nunca como parte de una única composición. Mucho menos en D1 se halla alguna enseñanza, que sugiera a la persona versada en la materia la utilización de cada uno de dichos excipientes farmacéuticos dentro de una misma composición farmacéutica (...) contrario a lo afirmado por ese Despacho, la diferencia entre D1 y la invención, no radica únicamente en que la invención emplea hidroxipropilcelulosa en lugar de carboximetilcelulosa, sino que incluye además: - El problema técnico resuelto, - El hecho de que D1 nunca divulga una composición que contenga cada uno de los ingredientes de la presente invención y mucho menos en las proporciones que se reclaman y, - Finalmente que la composición farmacéutica del documento D1 que utiliza la carboximetilcelulosa es una composición líquida, es decir una suspensión, la cual no se puede comparar con las tabletas de la presente invención, porque evidentemente las características que se requieren en ese tipo de composiciones son bien diferentes a las que se requieren en el caso de las formas farmacéuticas sólidas como las de la invención..."

En lo que tiene que ver con el documento D2 manifiesta que "...de ninguna manera revela la composición que muestra el señor Examinador en la Tabla 1 de la mencionada Resolución Número 78835, sino que se refiere a composiciones específicas del compuesto 4'-azidocitidin-2',3',5'-tri-iso-butirato que comprenden excipientes muy diferentes a los que contiene la formulación de la invención en su conjunto (...) es totalmente silencioso acerca de la importancia del aumento de la densidad aparente para las formulaciones del compuesto (2R,3R,4R,5R)-5-(4-amino-2-oxo-2H-pirimidín-l-il)-4-fluoro-2-isobutiriloximetil-4-metil-tetrahidro-furán-3-il éster de ácido isobutírico (...) el documento D2 apenas si se hace una mención general de la hidroxipropilcelulosa en el párrafo [007], en donde literalmente dice que: 'Varios vehículos sólidos se han incorporado en dispersiones sólidas, estos incluyen el polietilenglicol (PEG), el óxido de polietileno (PEO), la polivinilpirrolidona (PVP), el

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:49798

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/11-082167

alcohol polivinílico (PVA), la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), la hidroxipropilcelulosa (HPC), la carboximetilcelulosa (CMEC), la hidroxipropilmetilcelulosa ftalato de celulosa (HPMCP), los poliacrilatos, los polimetilacrilatos, la urea y azúcares como el manitol', es decir que no hay ninguna enseñanza que indique que se prefiere la hidroxipropilcelulosa sobre otros vehículos, mucho menos hay ejemplos que muestren formulaciones que hagan uso de dicho excipiente..."

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

En lo que tiene que ver con el documento D1, no es cierto que cada uno de los excipientes farmacéuticos que menciona el señor Examinador en su análisis de nivel inventivo, se encuentran formando parte de composiciones diferentes a lo largo de D1, se observa que todos los excipientes se encuentran contenidos en el ejemplo 8, composición B, de dicha anterioridad, difiriendo de la invención en que no divulga de manera específica la presencia de hidroxipropilcelulosa, donde dicha diferencia tiene como efecto técnico su incidencia en la densidad aparente y el tamaño de los gránulos, que finalmente incide en la capacidad de compresión y disolución. Lo anterior da lugar al problema técnico objetivo de la invención, tal como se encuentra en la decisión recurrida.

Contrario a lo afirmado por la recurrente la ausencia de hidroxipropilcelulosa es la única diferencia entre la composición de la anterioridad D1 y la de la invención. Al respecto, se aclara que el problema técnico a resolver no es una diferencia entre la anterioridad y la invención, sino que es esta diferencia la que origina el problema técnico, que consiste en la necesidad de suministrar una composición farmacéutica que comprenda (2R,3R,4R,5R)-5-(4-amino-2-oxo-2H-pirimidin-1-il)-4-fluoro-2-isobutiriloximetil-4-metil-tetrahydro-furán-3-il éster de ácido isobutírico con buena densidad aparente y tamaño de los gránulos, que finalmente tenga óptima capacidad de compresión y disolución. Asimismo, no es cierto que el documento D1 nunca divulgue una composición que contenga cada uno de los ingredientes de la presente invención en las proporciones que se reclaman, como se mencionó anteriormente, la composición B del ejemplo 8 de la anterioridad D1 (Pág. 35) divulga todos y cada uno de los componentes de la composición de la invención, en las proporciones reivindicadas, a excepción de la hidroxipropilcelulosa: en la invención el principio activo se encuentra entre el 50-95% y en la composición B del documento D1 en 50%, la celulosa microcristalina se encuentra entre el 0-50% en la invención y en la composición B del documento D1 en 5%, la croscarmelosa sódica se encuentra entre el 0-10% en la invención y en la composición B del documento D1 en 9.5%, el talco se encuentra entre el 0-5% en la invención y en la composición B del documento D1 en 0%, el estearato de magnesio se encuentra entre el 0-2% en la invención y en la composición B del documento D1 en 0.5%, el agente de recubrimiento se encuentra entre el 0-5% en la invención y en la composición B del documento D1 en 0%, la hidroxipropilcelulosa se encuentra entre el 1-10% en la invención mientras que en la composición B del de la anterioridad D1 no está presente.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:49798

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/11-082167

Finalmente, si bien es cierto que la carboximetilcelulosa de las composiciones del documento D1 está ejemplificado en una suspensión para administración oral, es pertinente señalar que la misma anterioridad señala que la carboximetilcelulosa, metilcelulosa, entre otros polímeros se consideran como vehículos apropiados para sus formas de dosificación sólidas (Pág. 26, líneas 5-17). Asimismo, la ausencia de hidroxipropilcelulosa y el presunto problema técnico que esto ocasiona es solucionado por las enseñanzas del documento D2 sin necesidad de emplear actividad inventiva, como se encuentra en la decisión recurrida.

Respecto al documento D2, no es cierto que la composición que enseña sea diferente a la revelada en la Tabla 1 de la decisión recurrida. Efectivamente, la composición del documento D2 comprende el compuesto 4'-azidocitidin-2',3',5'-tri-iso-butirato, también denominado (2R,3S,4R,5R)-5-(4-amino-2-oxo-2H-pirimidin-1-il)-2-azido-3,4-bis-iso-butiloxi-tetrahidro-furan-2-ilmetil éster del ácido isobutírico (Párr. [0013]), que es el mismo que se encuentra en la tabla 1 en comento. Asimismo, los excipientes que allí enseña no son diferentes a los que contiene la invención toda vez que el principio activo, útil en el tratamiento del virus de la hepatitis C como el de la invención, está acompañado por Avicel®, que es celulosa microcristalina, estearato de magnesio y Opadry® Yellow 03K 12429, tal como se encuentra en el Ejemplo 2 de dicha anterioridad (Pág. 5). Ahora bien, en cuanto a la sugerencia del uso de hidroxipropilcelulosa en composiciones que comprendan derivados de nucleósidos para el tratamiento del virus de la hepatitis C, este se encuentra claramente en el documento D2 toda vez que indica que dicho compuesto se puede incorporar a formulaciones que comprendan el compuesto (2R,3S,4R,5R)-5-(4-amino-2-oxo-2H-pirimidin-1-il)-2-azido-3,4-bis-iso-butiloxi-tetrahidro-furan-2-ilmetil éster del ácido isobutírico, así sea en suspensiones sólidas. Si bien es cierto, esta anterioridad no menciona de manera expresa que la inclusión de la hidroxipropilcelulosa contribuya al aumento de la densidad aparente para las formulaciones del compuesto (2R,3R,4R,5R)-5-(4-amino-2-oxo-2H-pirimidin-1-il)-4-fluoro-2-isobutiloximetil-4-metil-tetrahidro-furán-3-il éster de ácido isobutírico, si sugiere su empleo en composiciones que comprenden derivados de nucleósidos para el tratamiento del virus de la hepatitis C, por lo que la persona del oficio normalmente versada en la materia se vería suficientemente motivada a incorporar dicho excipiente en las formulaciones del documento D1, más aun teniendo conocimiento de que este excipiente usado en la elaboración de formas farmacéuticas sólidas.

Por otra parte, respecto del efecto técnico de las composiciones de la invención, si bien es cierto la densidad aparente de las composiciones de la invención incrementa con la inclusión de hidroxipropilcelulosa como excipiente respecto de aquellas que comprenden PVP, y por consiguiente tienen un tamaño de partícula que resulta más adecuado para una compresión, tienen un flujo mejorado y perfiles de disolución más rápidos, no puede predicarse dicho efecto superior respecto de las composiciones del documento D1, toda vez que este sugiere que un polímero considerado como vehículo apropiado para sus formas de dosificación sólidas es la carboximetilcelulosa sódica (Pág. 26, líneas 5-17), respecto del cual no se evidencia diferencia o ventaja

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:49798

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/11-082167

significativa alguna. Ahora bien, la sugerencia de incorporar hidroxipropilcelulosa a las formulaciones del documento D1 con el ánimo de llegar al objeto de la invención está sugerida por el documento D2, toda vez que enseña el uso de hidroxipropilcelulosa en composiciones que comprendan derivados de nucleósidos para el tratamiento del virus de la hepatitis C. Asimismo, no puede considerarse inventivo el hecho de caracterizar las propiedades de la composición en cuanto a su densidad, flujo, compresibilidad, entre otros, toda vez que hace parte de las prácticas rutinarias del preformulador al elaborar formas farmacéuticas sólidas¹, tal como lo conoce la persona del oficio normalmente versada en la materia. Además, se sabe que los excipientes como los ligantes influyen en el flujo y la compresibilidad de la composición², asimismo, que la hidroxipropilcelulosa es útil no sólo como ligante en composiciones sólidas sino también como desintegrante, siendo versátil en la fabricación de la tableta tanto por granulación húmeda como por compresión directa³, por lo que con la adición de este excipiente se requiere menor cantidad de otro ligante y de desintegrante. Adicionalmente, gracias a las propiedades de la hidroxipropilcelulosa como ligante y desintegrante, conocidas por la persona del oficio normalmente versada en la materia, es evidente que una formulación sólida que la comprenda tendrá una disolución y biodisponibilidad mejorada porque los desintegrantes afectan los parámetros biofarmacéuticos, mejoran la disolución y la biodisponibilidad de los principios activos en formas farmacéuticas sólidas⁴.

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.

Finalmente, en cuanto al título de la invención, si bien se ajusta al contenido de la solicitud, el que se pretende cambiar también corresponde al objeto de la misma, de tal manera que no resulta conducente el cambio de título.

¹ Lieberman, H., Lachman, L., Schwartz, J. Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. Volume 1. Second Edition. Marcel Dekker, Inc. New York.1989. Págs. 53, 77, 79, 82.

² Ibídem. Págs. 79, 80, 93.

³ Ibídem. Pág. 107.

⁴ Ibídem. Págs. 80, 91, 93, 108.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:49798

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/11-082167

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Confirmar la decisión contenida en la Resolución No. 78835 del 17 de diciembre de 2013, por medio de la cual se denegó una patente de invención.

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a la sociedad F. HOFFMANN-LA ROCHE A.G., advirtiéndole que contra ella no procede recurso alguno, por encontrarse agotada la vía gubernativa.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 22 Ago 2014

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor(a)

ALICIA LLOREDA RICAURTE, notificacionespatentes@lloredacamacho.com

Elaboró: Rubiela Pacanchique Vargas
Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Roza
Revisó: Carlos Daniel Lemus Giraldo
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez
Aprobó: José Luis Londoño Fernández