

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:67372

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/11-159567

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. 66190 del 18 de noviembre de 2013, la Superintendencia de Industria y Comercio denegó patente de invención a la creación denominada: “COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA TERMOFORMADA RESISTENTE A LA MANIPULACIÓN QUE COMPRENDE HIDROCLORURO DE OXICODONA Y ANTIOXIDANTES”, con fundamento en los artículos 16 y 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, al estimar que la invención en estudio no cumplió con los requisitos de novedad y nivel inventivo.

SEGUNDO: Que mediante escrito radicado en esta Entidad el 03 de enero de 2014 con el No. 11-159567-00010-0000, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, la sociedad GRÜNENTHAL GMBH, por intermedio de apoderado interpuso recurso de reposición contra la citada Resolución, con fundamento en los argumentos que a continuación se sintetizan:

La recurrente presenta un nuevo capítulo reivindicatorio, del cual afirma que no amplía de ninguna manera la materia objeto de la solicitud, y que la modificación se realiza con el ánimo de superar las objeciones planteadas por el examinador técnico.

La recurrente dice respecto al requisito de novedad que “...se limitó el óxido de polialquileno (C) a óxido de polialquileno con un peso molecular promedio de al menos 2 mió g/mol (sic)...las composiciones ejemplificadas de D3 simplemente contienen óxidos de polialquileno con pesos moleculares promedio muy por debajo de 2 mío g/mol, en particular PEO 100.000, PEO 200.000 y PEO 300.000, respectivamente...al limitar la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 en que contiene 0,2 a 1,5 % en peso de alfa-tocoferol, con base en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con lo manifestado en las antiguas reivindicaciones 7 y 8, realzan la novedad de la presente invención, toda vez que las composiciones ejemplificadas de D3 no contienen alfa-tocoferol...debe quedar claro que la novedad de la reivindicación 1 se realza aún más, limitando el contenido del ácido (B) hasta un rango de 0,005 a 2,5 % en peso, con base en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica y limitando la resistencia a la ruptura mínima a al menos 500 N”.

Señala a continuación que “...los óxidos de polietileno, como otros éteres alifáticos, experimentan auto-oxidación en presencia de oxígeno para formar hidroperóxidos. Reacciones de radicales posteriores de los peróxidos resultantes conducen a la escisión de la cadena. Estos procesos naturales de envejecimiento son catalizados por otros agentes de oxidación y se aceleran adicionalmente por

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:67372

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/11-159567

la luz UV y/o temperaturas elevadas...El proceso de degradación oxidativa es altamente dependiente del peso molecular. Óxidos de polietileno de alto peso molecular son especialmente propensos a los procesos de auto- oxidación y se degradan más rápidamente que los óxidos de polietileno de peso molecular más bajo...las personas versadas en la materia también conocían que los opiáceos son ingredientes farmacológicamente activos sensibles a la oxidación, y que incluyen oximorfona, hidromorfona y oxicodona que son sensibles a los procesos de degradación y descomposición oxidativa...la regla técnica decía que tanto los polímeros sintéticos o naturales para la creación de matrices para formas de dosificación de sustancias susceptibles de ser abusadas como los opiáceos, experimentaban oxidación, motivos por los cuales no habría sido evidente combinarlos para producir formas resistentes al abuso y que fueran estables dado que como resultado de los procesos de degradación, las propiedades de una forma de dosificación que contiene material de matriz degradable por oxidación y/o ingredientes farmacológicamente activos sensibles a la oxidación pueden ser seriamente afectados”.

Adicionalmente, afirma que “...la ruptura de la cadena de excipientes farmacéuticos, tales como óxido de polietileno durante la extrusión de fusión en caliente corre el riesgo de la formación de radicales libres lo que aumenta aún más el estrés oxidativo...los procesos de degradación oxidativa se aceleran especialmente cuando las formas de dosificación están expuestos a condiciones de proceso duras, e. g. durante el proceso de fabricación. Por ejemplo, el óxido de polietileno de alto peso molecular tiende a degradarse después de la extrusión de fusión en caliente. El Polímero de la degradación, sin embargo, puede dar lugar a un perfil de liberación no controlado, en particular cuando el ingrediente activo está incrustado en una matriz de óxido de polietileno, y esto podría ser otra de las causas de la degradación oxidativa del ingrediente farmacológicamente activo por los radicales”. Continúa diciendo que “...cuando se agregan excipientes adecuados con el fin de estabilizar el óxido de polietileno de alto peso molecular, tal como el α -tocoferol, se debe tener en consideración que dichos excipientes, a su vez pueden tener un efecto perjudicial sobre la estabilidad de los otros ingredientes de la dosificación farmacéutica, e.g., del compuesto farmacológicamente activo, para el caso de la presente invención: Los opioides... no hubiera sido evidente para una persona medianamente versada en la materia combinar oxido de polietileno de alto peso molecular con alfa-tocoferol para su estabilización dado que también el ingrediente activo (opioides) también experimentan degradación con la presencia de alfa-tocoferol”.

También menciona que “...la presente invención encontró que sorprendentemente formas de dosificación farmacéuticas que contienen polímeros degradables por oxidación tales como óxido de polietileno de alto peso molecular pueden prevenirse de la degradación oxidativa y los procesos de descomposición por la presencia de cantidades adecuadas de ácido multicarboxílico (B) en las formas de dosificación farmacéuticas de acuerdo con la invención con una mayor estabilidad”.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:67372

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/11-159567

La recurrente señala que *“...las propiedades de los materiales específicos de la forma de dosificación de acuerdo con la invención, tales como la resistencia a la rotura y la liberación retardada del ingrediente activo se pueden mantener por un período de almacenamiento más largo...el aumento de la estabilidad de almacenamiento de la matriz de polímero se refleja por una estabilidad mejorada del perfil de liberación in vitro durante el almacenamiento y/o por una estabilidad mejorada de las propiedades mecánicas de las formas de dosificación...el ácido multicarboxílico (B) no sólo mejora la estabilidad de almacenamiento de la forma de dosificación sino que también mejora la procesabilidad de los excipientes farmacéuticos, preferentemente del óxido de polialquileno (C) durante la fabricación, en particular en el curso de la extrusión de fusión en caliente...existe evidencia experimental comparativa que, debido a la presencia de ácido multicarboxílico (B) el detrimento de la viscosidad del polímero (C) el cual, ocurre típicamente cuando se hace extrusión en fusión en caliente, se reduce de manera sustancial cuando el ácido multicarboxílico está presente en cantidades adecuadas”*.

Hace referencia a los resultados experimentales del ejemplo 1 de la descripción afirmando que *“...se puso de manifiesto a partir de una comparación de los Ejemplos A1 a A5 que el contenido de N-óxido de oximorfona antes del almacenamiento (oNo1) no resulta sustancialmente modificado al reducir el contenido del antioxidante α -tocoferol de 1,5% en peso a 1,0% en peso, a 0,5% en peso, a 0,2% en peso e incluso a 0% en peso. Sin embargo, durante el almacenamiento (oNo2), el contenido de N-óxido de oximorfona era proporcional al contenido del α -tocoferol. Esto resulta totalmente inesperado debido a que el N-óxido de oximorfona es un producto de oxidación y se esperaría que los antioxidantes habitualmente suprimen y no estimulan la formación de productos de oxidación...No obstante, la omisión completa de antioxidante (α -tocoferol) puede tener desventajas. Podría demostrarse por mediciones de la viscosidad (en ausencia de ácido (B)) que el óxido de polietileno de alto molecular se degrada después de la extrusión y/o el almacenamiento en ausencia de antioxidante...Sin embargo, se ha encontrado ahora, sorprendentemente, que en cierta medida el ácido (B) a su vez puede compensar tal degradación de manera que en ciertas implementaciones antioxidantes se pueden omitir o el contenido de éstos se puede reducir sustancialmente...resulta suficiente 0,2% en peso de α -tocoferol para estabilizar el óxido de polietileno; los contenidos más altos de α -tocoferol no resultan en viscosidades más altas del óxido de polialquileno y, de esta manera, no evitan una degradación más pronunciada del PEO. Por lo tanto, la invención hace una aportación al estado del arte ya que enseña que el contenido de antioxidante (α -tocoferol) preferentemente se equilibra de manera que, por una parte, el óxido de polietileno de alto peso molecular resulte suficientemente estabilizado y de manera que, por otra parte, se mantenga baja la formación no deseada de N-óxido de oximorfona durante el almacenamiento”*.

También dice que *“...es importante dirigir la atención de ese despacho sobre el hecho que la comparación de los Ejemplos B1 a B4 y de los Ejemplos C1 a C4 que la sustitución parcial del óxido de polietileno de alto peso molecular o la*

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:67372

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/11-159567

sustitución total del polietilenglicol por un plastificador alternativo no resulta en una reducción sustancial del contenido de N-óxido de oximorfona no deseado. Esto resulta inesperado debido a que se esperaría que el óxido de polietileno y el polietilenglicol fueran potenciales portadores de peróxidos y que una reducción de los mismos resultaría en una reducción de los procesos oxidativos tales como la oxidación de la oximorfona en N-óxido de oximorfona”

Finalmente, la recurrente dice que “...el estado del arte, principalmente el documento D3 citado primeramente por el opositor y tenido en cuenta luego por el examinador, no puede ser tenido en cuenta para afectar la altura inventiva, dado que no enseña ni sugiere la presencia de alfa-tocoferol en composiciones de agentes activos susceptibles de abuso, de acuerdo con los argumentos expuestos anteriormente, razón por la cual debe también declararse como infundadas las oposiciones presentadas por Procaps S.A. y revocarse la resolución impugnada toda vez que, dicho documento solo o en combinación con la anterioridad D2 no hubiera llevado a la persona medianamente versada en la materia de una manera evidente a predecir los resultados de obtener composiciones como las actualmente reivindicadas a la luz del nuevo capítulo reivindicatorio”.

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

Respecto a las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio, éstas se aceptan puesto que corresponden a una restricción de la materia reclamada y se realizó el pago la tasa correspondiente por parte de la recurrente.

En cuanto tiene que ver con la novedad de la materia reclamada, la recurrente asegura que la modificación realizada referente a la presencia de α -tocoferol entre 0,2 a 1,5% le otorga novedad a la composición reclamada frente a la composición divulgada en el documento D3. Es oportuno aclarar, que este Despacho reconoce la novedad debida a esta diferencia en una característica técnica de la composición. Sin embargo, esta Oficina señala que no es cierto que la resistencia a la ruptura de al menos 500 N hace nueva la materia reclamada, puesto que la resistencia a la ruptura corresponde a un resultado alcanzado por la composición y no a una característica técnica de la misma. No obstante, la materia ahora reclamada supera la objeción de novedad, la misma no cumple con el requisito de nivel inventivo como se demostrará a continuación.

Con relación al argumento según el cual la persona del oficio normalmente versada en la materia no combinaría óxidos de polietileno e ingredientes activos sensibles a la oxidación como la oximorfona, hidromorfona y oxicodona para producir formas de dosificación de sustancias susceptibles de ser abusadas como los opiáceos y que fueran estables, se aclara que el documento D2 revela composiciones específicas que comprenden oxicodona y óxido de polietileno, las cuales comprenden también agentes antioxidantes como el α -tocoferol (Pág. 15, Ej. 2; Pág. 16, Ej. 3) y enseña que la composición es preferiblemente estable durante 3 meses a 37°C (Pág. 14, Párr. [0185]), así mismo, el documento D3 da a

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:67372

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/11-159567

conocer una composición que comprende oxicodona, óxido de polietilenglicol y estabilizantes como el ácido cítrico (Pág. 32, Ej. 2). Por lo tanto, el estado de la técnica claramente sugiere la obtención de composiciones que comprenden oxicodona, óxido de polietileno y estabilizantes, por lo tanto es claro que los documentos sí sugieren la combinación de ingredientes activos como la oxicodona y óxidos de polietileno.

La recurrente explica que el óxido de polietileno sufre la ruptura de su cadena por la formación de radicales libres, que el polímero de la degradación puede dar lugar a un perfil de liberación no controlado y que esto podría llevar a la degradación del ingrediente farmacológicamente activo. Resulta pertinente resaltar que esta información es conocida por la persona del oficio normalmente versada en la materia y para demostrarlo, esta Oficina hace referencia a la ficha técnica del óxido de polietileno, en la cual se enseña que este polímero es propenso a la degradación debida a oxidación, lo cual lleva a rompimiento de la cadena y a reducción de la viscosidad durante el almacenamiento, y que su degradación puede ser reducida por la adición de antioxidantes tales como la vitamina E (α -tocoferol) y ácido cítrico¹. Así mismo, en cuanto a la afirmación de que la persona del oficio normalmente versada en la materia no se vería motivada a combinar óxido de polietileno, un antioxidante como el α -tocoferol y un ingrediente activo opioide, esta Oficina está en total desacuerdo puesto que, el documento D2 da a conocer una composición específica que comprende oxicodona, óxido de polietileno y α -tocoferol (Pág. 15, Ej. 2; Pág. 16, Ej. 3).

Respecto al efecto técnico producido por el ácido cítrico en la formulación, es de resaltar que el documento D3 ya revelaba que el ácido cítrico es un estabilizante, (Pág. 21, Línea 11) además de divulgar una composición específica que comprende ácido cítrico (Pág. 32, Ej. 2). Por lo tanto, a partir de la información divulgada en el documento D3 no es sorprendente el hecho de que el ácido cítrico permita la estabilización de la composición que comprende óxido de polietileno, más aun en el campo técnico se conoce que es necesario estabilizarlo, y que esto se logra con antioxidantes, como se revela en la ficha técnica del óxido de polietileno, la cual es de pleno conocimiento por parte de la persona normalmente versada.

En cuanto tiene que ver con las propiedades de la forma de dosificación, tales como la resistencia a la rotura, la liberación retardada del ingrediente activo, la estabilidad, la mejora de la procesabilidad del óxido de polialquileno en el proceso de extrusión por fusión y el mantenimiento de la viscosidad del polímero por la extrusión por fusión en caliente, es de anotar que el objeto revelado en el documento D2 es una forma de dosificación resistente al abuso, cuya resistencia al abuso es de al menos 500 N (Pág. 1, Párr. [0015]), la cual permite la liberación controlada del ingrediente activo (Pág. 18, Reivindicaciones 15 y 16), comprende óxido de polietileno y es obtenida por extrusión (Pág. 15, Ej. 2; Pág. 16, Ej. 3); por su parte, el documento D3 divulga una forma de dosificación de liberación

¹ Ficha técnica Polyox™ (Polímeros de óxido de polietileno), Colorcon, 04.09.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:67372

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/11-159567

controlada (Pág. 3, Líneas 24 a 26) resistente al abuso (Pág. 7, Líneas 14 - 18), donde la liberación controlada incluye la retardada (Pág. 9, Línea 5), la composición comprende oxicodona, óxido de polietileno y ácido cítrico (Pág. 32, Ej. 2), y se obtiene por extrusión (Pág. 53, Reivindicación 23). En conclusión la composición se encuentra anticipada por nivel inventivo por la combinación de los documentos D2 y D3 y así mismo, estas anterioridades enseñan que esta composición se prepara por métodos como la extrusión. Aunque los documentos no revelan de forma explícita que la viscosidad se mantiene en las composiciones reveladas, es pertinente aclarar que esto hace parte del conocimiento del área técnica como se puede observar en la ficha técnica ya mencionada, donde se enseña que la degradación del polímero de óxido de polietileno reduce la viscosidad del mismo durante el almacenamiento, que la degradación es limitada por la adición de antioxidantes y además menciona dentro de los antioxidantes vitamina E (α -tocoferol), ácido cítrico y al ácido fumárico².

La recurrente hace referencia al ejemplo 1 de la descripción, donde se demuestra que los antioxidantes α -tocoferol y ácido cítrico reducen la degradación de la oximorfona, sin embargo, este resultado no es sorprendente puesto que el uso de estos antioxidantes para estabilizar la composición se encontraba divulgado en los documentos D2 y D3, y aunque la proporción de estos ingredientes en la composición difiere de la revelada en los documentos D2 y D3, la determinación de las proporciones de los ingredientes dentro de la composición hace parte del quehacer rutinario de la persona del oficio normalmente versada en la materia.

Respecto al ejemplo 1, la recurrente afirma que permite evidenciar que la sustitución de óxido de polietileno por polietilenglicol u otro plastificador no reduce la formación de N-óxido de oximorfona y que esto es sorprendente. Se aclara que aunque los documentos no revelen explícitamente estudios de degradación del ingrediente activo, esto no cambia el hecho de que las anterioridades sugieren la obtención de composiciones de ingredientes activos opiodes que comprenden óxido de polietileno, por lo tanto los argumentos de la recurrente parecen omitir que la persona del oficio normalmente versada en la materia cuenta con esta información y que el hecho de realizar pruebas adicionales que no muestran ningún efecto técnico sorprendente no le otorga nivel inventivo a la materia reclamada.

Finalmente, se reitera que los documentos D2 y D3 indican a la persona normalmente versada en la materia cómo es posible obtener la composición reclamada de esta solicitud con los efectos mencionados, los cuales de ninguna manera resultan sorprendentes, por tanto el objeto en cuestión no cumple con los requisitos que hacen posible el otorgamiento de patente. Así mismo, no es posible declarar como infundada la oposición presentada por la sociedad Procaps S. A., la cual presentó el documento D3 pertinente para desestimar el nivel inventivo de la invención en combinación con el documento D2.

² Ficha técnica Polyox™ (Polímeros de óxido de polietileno), Colorcon, 04.09.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:67372

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/11-159567

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.

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Confirmar la decisión contenida en la Resolución No. 66190 del 18 de noviembre de 2013, por medio de la cual se denegó una patente de invención.

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a las sociedades GRÜNENTHAL GMBH y PROCAPS, advirtiéndoles que contra ella no procede recurso alguno, por encontrarse agotada la vía gubernativa.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 12 Nov 2014

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor(a)

SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ, notificaciones@clarkemodet.com.co

Doctor(a)

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

Elaboró: Jeny Paola Villate Becerra
Revisó: Sandra Carolina Crespo
Revisó: Carlos Daniel Lemus Giraldo
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez
Aprobó: José Luis Londoño Fernández