

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 1544

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/06-019306

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. 11752 del 29 de febrero de 2012, la Superintendencia de Industria y Comercio negó patente de invención a la creación denominada: "FORMA DE DOSIS FARMACÉUTICA SÓLIDA QUE COMPRENDE RIONAVIR FORMULADO EN DISPERSIÓN SÓLIDA", 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 12 de abril de 2012 con el No. 06-019306 00016 0000, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, la sociedad ABBOTT LABORATORIES, interpuso recurso de reposición contra la citada Resolución, con fundamento en los argumentos que a continuación se sintetizan:

Manifiesta la recurrente que el documento D1 *"no enseña y tampoco sugiere una forma de dosis farmacéutica sólida que comprende: lopinavir y ritonavir formulados en una dispersión sólida; un polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable que tiene un Tg de al menos 50°C; y un surfactante que tiene un valor HLB entre 4 y 10... D1 no enseña y tampoco sugiere el empleo de algún surfactante, y por lo tanto tampoco enseña o sugiere el empleo de un surfactante que tenga un valor de HLB entre 4 y 10. Así mismo,... tampoco enseña o sugiere una formulación sólida que contenga ritonavir y lopinavir. Adicionalmente, D1 no enseña y tampoco sugiere el uso de al menos el 50% en peso de un polímero que tenga un Tg de al menos 50°C... ...el portador empleado en las composiciones de D1 es polietilenglicol (PEG), el cual es un polímero cristalino que tiene un Tg por debajo de 0°C, mientras que PVP u otro polímero amorfo con un Tg de al menos 50°C es incluido dentro del portador como un componente menor para inhibir la cristalización del ingrediente activo dispersado en el portador..."*

Agrega, con relación al documento D4, que es claro que en este *"únicamente se menciona el uso de surfactantes tipo Span como materiales portadores dentro de*

Página 1 de 8

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 1544

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/06-019306

dispersiones sólidas... cuando en dicha anterioridad se discute el empleo de surfactantes tipo Span como parte de dispersiones sólidas, únicamente se hace con referencia al posible reemplazo de los polímeros hidrofílicos (los cuales actúan como portadores adecuados) por tales surfactantes tipo Span, pero de ninguna manera se menciona la combinación de dicho tipo de surfactantes con un polímero hidrofílico dentro de una dispersión sólida... De acuerdo con lo anterior, es claro que D4 enseña el uso de surfactantes tipo Span como portadores, pero no como parte de los componentes de una dispersión sólida de tres componentes, es decir, no enseña la adición de un surfactante tipo Span a una dispersión sólida medicamento-polímero para formar una dispersión sólida medicamento-polímero-surfactante."

Expone la recurrente que "en el momento en que se reveló la presente invención no era conocido, y de hecho iba en contra del sentido común, emplear un agente emulsificante (tal como Span 20 y muchos otros surfactantes con un valor de HLB entre 4 y 10) para mejorar la disolución de un medicamento con baja solubilidad en una dispersión sólida medicamento-polímero..."

Hace referencia al anexo III del recurso (folio 326) que establece que el surfactante debe tener un HLB de por lo menos 12 para mejorar la disolución del principio activo y agrega: "vale la pena aclarar... que algunos surfactantes tipo Span tienen un valor HLB por encima de 10... Por lo tanto, incluso si la persona medianamente versada en la materia pensara en adicionar un surfactante tipo Span a una dispersión sólida medicamento-polímero, dicha persona habría escogido Span 85 o cualquier otro surfactante tipo Span que tenga un valor HLB por encima de 12..."

Volviendo sobre el documento D4 señala: "es claro que el documento D4 en realidad desalienta la posibilidad de adicionar cualquier surfactante a una dispersión sólida medicamento-polímero, mucho menos un surfactante que tenga un valor de HLB entre 4 y 10."

El recurrente explica los resultados correspondientes al ejemplo 1 de la invención, donde se presenta mayor biodisponibilidad de los activos cuando se emplea un surfactante con un HLB entre 4 y 10 y argumenta que "Dicho efecto que generan los surfactantes con índice HLB entre 4 y 10 sobre la biodisponibilidad del ritonavir y el lopinavir en dispersiones sólidas que presentan una matriz polimérica amorfa NO es enseñado y mucho menos sugerido en los documentos D1 o D4 mencionados en la resolución impugnada...Ahora bien,... el aumento en la biodisponibilidad del ritonavir y el lopinavir como consecuencia del empleo de formas de dosis farmacéuticas que comprenden un surfactante con un HLB entre 4 y 10 resulta ser completamente inesperado al tener en cuenta que los

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 1544

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/06-019306

surfactantes con valores de HLB mayores a 10... presentan mayor solubilidad en agua que aquellos surfactantes con HLB por debajo de 10..."

Finalmente, argumenta que dicha novedosa dispersión sólida (la matriz amorfa debido al empleo de por lo menos un 50% en peso de un polímero soluble en agua) *"permite obtener un aumento considerable en la biodisponibilidad del ritonavir..., tal como lo demuestra el solicitante en los ejemplos divulgados en las páginas 18 a 22 de la descripción..., lo cual representa un importante aporte al estado de la técnica si se tiene en cuenta que dicho agente activo (ritonavir) es un compuesto de clase IV de acuerdo con el sistema de clasificación de biofarmacéuticos..."*

Concluye que de manera contraria a lo anterior, *"en el documento D1 se enseña un sistema de dispersión sólida que emplea una matriz cristalina formada por un portador soluble en agua (el cual es polietilen glicol) y un agente inhibidor de cristalización escogido entre polivinilpirrolidona e hidroxipropilmetilcelulosa... Con respecto a la presencia de PVP en las composiciones de D1... (en) el documento D1 se indica claramente que la PVP no puede ser empleada como matriz polimérica... la matriz polimórfica está formada por el PEG cristalino, mientras que la PVP amorfa tan solo actúa como un agente inhibidor de cristalización..."*

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

Empieza la recurrente por señalar que el documento D1 *"no enseña y tampoco sugiere una forma de dosis farmacéutica sólida que comprende: lopinavir y ritonavir formulados en una dispersión sólida; un polímero soluble en agua farmacéuticamente aceptable que tiene un Tg de al menos 50°C; y un surfactante que tiene un valor HLB entre 4 y 10... D1 no enseña y tampoco sugiere el empleo de algún surfactante, y por lo tanto tampoco enseña o sugiere el empleo de un surfactante que tenga un valor de HLB entre 4 y 10..."*

Al respecto vale manifestar que el documento D1 representa el estado de la técnica más cercano a la invención porque pertenece al mismo campo técnico y comparte la mayoría de las características técnicas esenciales con esta. D1 da a conocer una composición farmacéutica que comprende una dispersión sólida de un compuesto farmacéutico como lopinavir y ritonavir (folio 115, pág. 14, compuesto de fórmula I, folio 116, pág. 15, folio 131, reivindicación 7), en un portador soluble en agua, por ejemplo PVP e hidroxipropil metilcelulosa (HPMC), que tienen un Tg mayor a 50°C, donde la PVP está en una proporción entre 1 –

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 1544

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/06-019306

95% en peso de la composición (folio 112, pág. 11, líneas 7-20) y surfactantes (folios 131 y 132, pág. 30 y 31). Cabe resaltar que no es válido afirmar que la PVP en las composiciones de D1 es un componente menor, toda vez que puede estar presente en una proporción entre 1-95% en peso de la composición. La diferencia entre la composición de la invención y D1 es que el surfactante tiene un HLB entre 4 y 10.

Según la recurrente es claro que en el documento D4 *“únicamente se menciona el uso de surfactantes tipo Span como materiales portadores dentro de dispersiones sólidas... cuando en dicha anterioridad se discute el empleo de surfactantes tipo Span como parte de dispersiones sólidas, únicamente se hace con referencia al posible reemplazo de los polímeros hidrofílicos... por tales surfactantes tipo Span, pero de ninguna manera se menciona la combinación de dicho tipo de surfactantes con un polímero hidrofílico dentro de una dispersión sólida...”* (Folio 315 vuelto)

Sobre este punto del recurso se advierte que el documento D4 enseña el empleo de surfactantes tipo Span como parte de dispersiones sólidas y además revela de manera expresa: *“Los surfactantes también han sido agregados a las dispersiones sólidas convencionales fármaco-polímero para mejorar las propiedades de liberación del fármaco”* (folio 278, pág. 2649). De tal manera que el anterior argumento no es válido a la luz del documento D4, toda vez que este sugiere la adición de un surfactante a dispersiones sólidas fármaco-polímero. Ahora bien, aunque en D4 el surfactante haga parte del material portador, también es cierto que el efecto que cumple este “material portador” es el mejorar la biodisponibilidad de materiales hidrófobos (folio 278, pág. 2649), el mismo efecto que se pretende alcanzar en la presente invención. Por lo tanto, el hecho de adicionar un surfactante tipo Span en una dispersión sólida fármaco-polímero como modificador de la biodisponibilidad de fármacos hidrófobos no le imprime actividad inventiva a la invención, toda vez que este efecto ya se había divulgado previamente en D4.

En opinión de la recurrente en el momento en que se reveló la presente invención *“no era conocido, y de hecho iba en contra del sentido común, emplear un agente emulsificante (tal como Span 20 y muchos otros surfactantes con un valor HLB de entre 4 y 10) para mejorar la disolución de un medicamento con baja solubilidad en una dispersión sólida medicamento-polímero...”* (Folio 316)

Contrario a lo que afirma la recurrente no iba en contra del sentido común agregar un surfactante con HLB de entre 4 y 10 a la dispersión sólida fármaco-polímero. Como se explicó previamente el documento D4 divulga de manera expresa la adición de un surfactante tipo Span a una dispersión sólida medicamento-polímero para formar una dispersión sólida medicamento-polímero-surfactante. Además,

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 1544

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/06-019306

D4 enseña que la estructura del surfactante juega un rol determinante en la absorción del fármaco, es así como hay un mayor efecto al emplear moléculas que tienen cadenas hidrocarbonadas de 12 a 16 átomos de carbono, y que en el caso de moléculas con reducida solubilidad en agua, adicional al incremento en la velocidad de absorción, se presenta un aumento de la solubilidad del fármaco (folio 279, pág. 2650). Es así como la persona del oficio normalmente versada en la materia encuentra sugerencias de buscar surfactantes con cadenas alifáticas de 12 a 16 átomos de carbono, razón por la cual excluiría el Span ® 85, sorbitán trioleato, porque comprende tres cadenas alifáticas de 18 átomos de carbono, siendo ideal el uso de Span ® 20 y Span ® 40, que tienen cadenas alifáticas de 12 y 16 átomos de carbono y un HLB de 8.6 y 6.7, respectivamente. Ahora bien, es de resaltar que, tal como conoce la persona del oficio normalmente versada en la materia, la mayoría de los surfactantes tipos Span tienen HLB entre 4 y 10, excepto el Span ® 85 y 65, con un HLB de 13.2 y 2.1, respectivamente (Anexo II del recurso de reposición, folios 324-325).

Adicionalmente, el documento considerado Anexo III no es válido para extrapolar dicha conclusión a todos los surfactantes debido a que el único polímero estudiado corresponde a Tween® 80, un surfactante con un HLB de 15, y aunque menciona que en estudios preliminares se determinó que el HLB para garantizar la completa disolución del fármaco es de por lo menos 12, no hay soporte de dichos estudios, y adicionalmente, documentos emitidos posteriormente desvirtúan la afirmación de dicho documento, como lo hace el documento D4, publicado en el año 2002. Por lo tanto, el anterior argumento no es válido, resultando obvio para la persona del oficio normalmente versada en la materia agregar un surfactante seleccionado del tipo Span, preferiblemente Span® 20 y Span® 40, a una dispersión fármaco-polímero, como la enseñada en D1, para llegar así al objeto de la presente invención, por lo cual éste carece de nivel inventivo.

En cuanto tiene que ver con el argumento de que el documento D4 *"en realidad desalienta la posibilidad de adicionar cualquier surfactante a una dispersión sólida medicamento-polímero, mucho menos un surfactante que tenga un valor de HLB entre 4 y 10..."*, cabe advertir que el documento D4 reporte que se han presentado problemas de estabilidad del surfactante en las formulaciones, este documento no señala que la inestabilidad esté referida a algún tipo de surfactante específico y mucho menos a los Span con HLB entre 4 y 10, de tal manera que esta información, muy general, no desalienta a la persona del oficio normalmente versada en la materia a emplear los conocimientos de D4, toda vez que el problema técnico a resolver está encaminado a mejorar la solubilidad de principios activos insolubles en sistemas de dispersión sólidas, solución que se da por la aplicación de las enseñanzas de los documentos D1 y D4 sin emplear actividad inventiva como ya se demostró. Ahora bien, si es cierto que se manifiesta la

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 1544

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/06-019306

inestabilidad del surfactante en formulaciones fármaco-polímero-surfactante, es probable que en la invención se presente, pero no es posible determinarse toda vez que en esta no se presentan estudios de estabilidad que permitan afirmar que la composición de la invención es estable, y mucho menos comparaciones con las composiciones del estado de la técnica que permitan concluir de su estabilidad superior. Por lo anterior, resulta obvio aplicar las enseñanzas del documento D4 en las formulaciones de D1 para llegar al objeto de la invención, de tal manera que este carece de nivel inventivo.

La recurrente explica los resultados correspondientes al ejemplo 1 de la invención, donde se presenta mayor biodisponibilidad de los activos cuando se emplea un surfactante con un HLB entre 4 y 10 y argumenta que *"dicho efecto que generan los surfactantes con índice HLB entre 4 y 10 sobre la biodisponibilidad del ritonavir y el lopinavir en dispersiones sólidas que presentan una matriz polimérica amorfa NO es enseñado y mucho menos sugerido en los documentos D1 o D4 mencionados en la resolución impugnada..."*

Sobre este punto se reitera que las enseñanzas de los documentos D1 y D4 permiten a la persona del oficio normalmente versada en la materia el desarrollo de formulaciones fármaco-polímero-surfactante, donde el fármaco es la combinación lopinavir y ritonavir, el polímero es PVP o HPMC y el surfactante tiene un HLB entre 4 y 10. Ahora bien, no se puede afirmar que el resultado de biodisponibilidad de los fármacos en dicha composición es "inesperado" por el empleo de un surfactante con HLB entre 4 y 10, toda vez que el estado del arte sugiere el empleo de surfactantes tipo Span con cadenas hidrocarbonadas entre 12 y 16 átomos de carbono para mejorar la biodisponibilidad de fármacos insolubles (folio 279, pág. 2650), dentro de los cuales se encuentran Span® 20 y Span® 60, los cuales tienen valores de HLB entre 4 y 10, como también se explicó anteriormente.

En cuanto trata del argumento según el cual dicha novedosa dispersión sólida (la matriz amorfa debido al empleo de por lo menos un 50% en peso de un polímero soluble en agua) *"permite obtener un aumento considerable en la biodisponibilidad del ritonavir..., tal como lo demuestra el solicitante en los ejemplos divulgados en las páginas 18 a 22 de la descripción..."*, es de aclarar que el aumento considerable en la biodisponibilidad del ritonavir, tal como lo demuestra el solicitante en los ejemplos 1 a 7 de la descripción, no constituye un "importante" aporte al estado de la técnica, toda vez que este resultado se espera como consecuencia obvia de la aplicación de las enseñanzas de D1 y D4. Independientemente del hecho de que el ritonavir se clasifique como un compuesto de clase IV de acuerdo con el sistema de clasificación de biofarmacéuticos, D1 enseña composiciones farmacéuticas que dan solución al

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 1544

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/06-019306

mismo problema técnico objetivo, es decir, las composiciones de D1 también mejoran la biodisponibilidad oral de la combinación lopinavir y ritonavir, y el mejoramiento de la biodisponibilidad de estas composiciones, no determinable debido a que no hay una comparación de la biodisponibilidad de las composiciones de la invención con las del estado de la técnica cercano, se da de manera obvia por la aplicación de los conocimientos enseñados en D4.

Por otra parte, respecto de las composiciones del documento D1, es válido recordar que dentro de las formulaciones desarrolladas en la presente solicitud también se encuentra PEG (folio 32, pág. 21, ejemplo 7). Ahora bien, aunque D1 enseñe algunas desventajas del uso de PVP sola y las ventajas de utilizarla junto con PEG, es oportuno resaltar que la precisión de las ventajas de usar la PVP con PEG solo sucede respecto de este excipiente, no ocurre lo mismo con la hidroxipropil metilcelulosa, otro de los polímeros solubles en agua con un Tg alto divulgados en D1. Respecto de la proporción de PVP, esta se encuentra en un porcentaje entre el 1 y el 95% en peso de la composición, razón por la cual si se emplea en conjunto con PEG, se puede desarrollar composiciones donde la proporción de PVP sea superior a la de PEG. Finalmente, el hecho de emplear la PVP no sólo como agente que inhiba la cristalización, sino como polímero soluble en agua, hecho conocido por la persona del oficio normalmente versada en la materia, no le da nivel inventivo a la invención de la presente solicitud.

Por todo 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. 11752 del 29 de febrero de 2012, por medio de la cual se negó una patente de invención.

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a la sociedad solicitante ABBOTT LABORATORIES y a la sociedad opositora PROCAPS S.A., entregándoles copia de la misma, advirtiéndoles que contra ella

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 1544

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

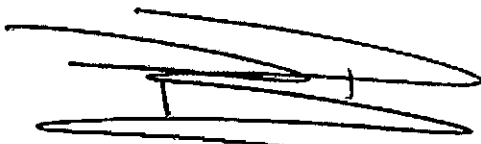
Rad. PCT/06-019306

no procede recurso alguno, por encontrarse agotada la vía gubernativa.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D. C., el 28 Ene 2013

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctora
Alicia Lloreda Ricaurte
notificacionespatentes@lloredacamacho

Doctora
Eliana Isaura Moreno B.
negocios@optimun-co.com

Elaboró: Jesus Fernel Garcia Garcia ✓
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez ✓
Aprobó: Jose Luis Londoño Fernandez ✓