

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:64612

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-073134

EL 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 4 de abril de 2014, con el N° 14-073134-00000-0000, por (el) (los) la(s) sociedad(es) Novartis AG, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN 40-O-(2-HIDROXI)ETIL-RAPAMICINA", que corresponde a la solicitud internacional PCT/EP2012/069541 del 3 de octubre de 2012.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 693 el 28 de abril de 2014 habiéndose presentado oposición por parte de (el) (los) la(s) sociedad(es) Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S., la(s) cual(es) una vez fue(ron) estudiada(s) por el Despacho, no desvirtúa(n) la patentabilidad del objeto en estudio como se analizará más adelante.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 3281, notificado por fijación en lista el 31 de marzo de 2015, se requirió a (el) (los) (las) solicitante(s) 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 (el) (los) la(s) solicitante(s) mediante escrito radicado bajo el N° 14-073134-00007-0000 el 26 de junio de 2015, respondió (respondieron) oportunamente el requerimiento formulado y presenta(n) nueva(s) reivindicación(es) 1 a 15 que reemplaza(n) la(s) originalmente presentada(s), 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."

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:64612

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-073134

SEXTO: Que por otra parte el artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina señala: *“Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción.*

Las reivindicaciones podrán ser independientes o dependientes. Una reivindicación será independiente cuando defina la materia que se desea proteger sin referencia a otra reivindicación anterior. Una reivindicación será dependiente cuando defina la materia que se desea proteger refiriéndose a una reivindicación anterior. Una reivindicación que se refiera a dos o más reivindicaciones anteriores se considerará una reivindicación dependiente múltiple.”

La reivindicación 1 no es clara porque de su lectura no es claro si se refiere a que la composición comprende solamente las capas a), b) y c), o si comprende una capa de protección adicional. La descripción solo soporta composiciones que comprenden una capa protectora por lo tanto para evitar confusiones es necesario que se retire la referencia a “una capa de protección que comprende polímeros hidrofílicos” que se encuentra al final de la reivindicación.

La reivindicación 1 no es concisa, ni se encuentra enteramente soportada en la descripción, ya que al no establecer las opciones de polímeros para cada una de las capas a), b) y c) genera una gran cantidad de posibles composiciones, muchas de las cuales no se encuentran soportadas en la descripción.

La reivindicación 5 no es clara porque no es claro a cual polímero se refiere cuando menciona que es hidroxipropilcelulosa, hidroxipropil metil celulosa, polietilenglicol, poloxamero 188 o povidona. Es necesario que la reivindicación señale si se refiere al polímero de liberación prolongada, al polímero formador de matriz o al polímero de la capa protectora.

La nueva reivindicación 15 no es clara porque se refiere a un resultado a alcanzar cuando caracteriza la formulación farmacéutica de liberación prolongada porque la relación de C_{max} a C_{min} es <5 en estado estable. El resultado a alcanzar no define al producto porque la invención no queda definida por el resultado a alcanzar, puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se sugiere reemplazarlo por las características esenciales, estructurales o funcionales, que contribuyen a la obtención de ese efecto.

SÉPTIMO: Que la(s) reivindicación(es) 1 a 15, no cumple(n) con el requisito de nivel inventivo, Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:64612

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-073134

7.1. Análisis de la(s) oposición(es) presentada(s) por (el) (los) la(s) sociedad(es) Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Afirma la sociedad opositora que las composiciones y formulaciones farmacéuticas de liberación prolongada en forma de multi-partículas que comprenden 40-0-(2-hidroxi) etil-rapamicina, útiles en el tratamiento o prevención de enfermedades proliferativas o de inmunosupresión, son prácticas y eventos totalmente conocidos en la industria farmacéutica, y que las composiciones farmacéuticas que involucran moléculas como las propuestas en la presente solicitud, no presentan ninguna clase de novedad, ni de nivel inventivo, luego sería inadecuado conceder a éstas un beneficio patentario. La oponente señala que no puede la solicitante pretender acceder a un beneficio patentario sobre composiciones farmacéuticas que comprenden moléculas que se encuentran descubiertas y plenamente identificadas en el sector químico – farmacéutico y para esto hace referencia a las monografías de las moléculas everolimus y rapamicina presentadas en el libro “The Merck Index”, en las cuales se mencionan los documentos de patente WO 9409010 y US 5665772 para everolimus y DE 2347682 y US 3929992 para rapamicina.

Argumenta la opositora que la presente solicitud pretende proteger objetos que no son considerados invenciones tal como métodos de tratamiento.

La oponente menciona que un efecto sinérgico nuevo no se considera inventivo como tal, dado que puede ser obvio para una persona versada en la materia y para esto hace referencia a un fragmento del libro Pautas para el examen de patentes farmacéuticas, CEIDIE, Pag. 8. Además agrega que las combinaciones deben considerarse excluidas de beneficios de patente.

Finalmente, afirma la sociedad opositora que las formulaciones como las propuestas son totalmente conocidas y obvias por lo cual se ven afectados los requisitos de novedad y nivel inventivo.

Respuesta de la Solicitante

La solicitante argumenta que se modifica el capítulo reivindicatorio, que la presente solicitud no pretende protección para los compuestos Everolimus o Rapamicina, y que de hecho, la presente invención no busca proteger moléculas que ya se conocen plenamente en el estado de la técnica, en cambio, la presente solicitud reclama una formulación de liberación prolongada que gracias a su composición permite incrementar la estabilidad del activo, así como una normalización de la biodisponibilidad del mismo (debido a que libera al fármaco hasta durante 6 horas), toda vez que las propiedades farmacocinéticas de la formulación reclamada son superiores a las de las tabletas de liberación inmediata que se conocen en el estado del arte, tales

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:64612

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-073134

como concentraciones promedio reducidas de pico de plasma, variabilidad reducida inter e intra pacientes, las referentes a la absorción del fármaco y en cuanto a la concentración pico de plasma, la relación reducida de Cmax/Cmin y los efectos reducidos a causa de interacciones con la comida, y que por lo tanto, la presente invención permite realizar ajustes de la dosis del compuesto activo mucho más precisos, reduciendo la frecuencia de los eventos adversos relacionados con esta sustancia, lo cual es conveniente para los pacientes en la medida que permite tener un tratamiento más seguro.

La solicitante establece que las patentes mencionadas por el Opositor (W09409010, US 5665772, US 3929992 y DE 2347682), así como el libro The Merck Index no afectan la novedad ni el nivel inventivo de la presente solicitud pues estas referencias reclaman y/o dan a conocer compuestos particulares, sin especificar la posible inclusión de los mismos en una forma farmacéutica sólida que permita tener una liberación prolongada del activo, que es el objeto de la presente solicitud y mucho menos contienen indicios o referencias que permitan predecir la composición y la formulación reclamada, que se encuentra definida por sus características esenciales a lo largo del Capítulo Reivindicatorio.

Respuesta del Examinador Técnico

Este despacho encuentra que los documentos de patente mencionados por la sociedad opositora y citados en “The Merck Index” no enseñan, ni sugieren una formulación farmacéutica de liberación prolongada para administración oral en forma de multipartículas, caracterizada porque comprende a) 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina, b) al menos un recubrimiento de liberación prolongada que comprende i) un polímero formador de recubrimiento insoluble en agua y ii) opcionalmente un formador de poros, y c) una capa protectora, en donde la capa protectora separa la capa que comprende la 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina del recubrimiento de liberación prolongada, y en consecuencia los documentos citados por la oponente no son útiles para anular los requisitos de novedad o nivel inventivo de la composición reclamada. Los documentos de patente mencionados por la oponente (W09409010, US 5665772, US 3929992 y DE 2347682), así como el libro “The Merck Index” no afectan la novedad, ni el nivel inventivo de la presente solicitud pues estas referencias reclaman y/o dan a conocer compuestos particulares (rapamicina y everolimus), sin especificar la posible inclusión de los mismos en una forma farmacéutica sólida que permita tener una liberación prolongada del activo, que es el objeto de la presente solicitud, los documentos mencionados no contienen indicios o referencias que permitan predecir la composición y la formulación reclamadas.

Los documentos presentados en la Oposición no desvirtúan la Novedad, ni el Nivel Inventivo) del objeto de esta solicitud; por lo cual no se considerarán dentro del Examen de Patentabilidad.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:64612

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-073134

De acuerdo con lo expuesto, y frente al nuevo capítulo reivindicatorio aportado, los argumentos presentados por la sociedad opositora no prosperan como elementos que permitan desvirtuar la patentabilidad de la solicitud que aquí se analiza.

7.2. Objeto de la invención.

El problema técnico consiste en la necesidad proporcionar formulaciones farmacéuticas mejoradas en la forma de formas de dosificación sólidas orales que comprendan 40-O-(2- hidroxietil)-rapamicina que satisfagan los requerimientos de estabilidad del producto y tengan propiedades farmacocinéticas favorables sobre las tabletas de liberación inmediata, tales como picos de concentraciones plasmáticas promedio reducidas, variabilidad reducida inter e intra pacientes en cuanto a la absorción del fármaco y en la concentración plasmática pico, relación reducida de Cmax/Cmin y efectos reducidos a causa de la comida.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una formulación farmacéutica de liberación prolongada para administración oral en forma de multipartículas, caracterizada porque comprende a) 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina en una matriz portadora hidrofílica, b) al menos un recubrimiento de liberación prolongada que comprende i) un polímero formador de recubrimiento insoluble en agua y ii) opcionalmente un formador de poros soluble en agua, y c) una capa protectora, en donde la capa protectora separa la capa que comprende la 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina del recubrimiento de liberación prolongada y una capa de protección que comprende polímeros hidrofílicos.

7.3. Determinación del estado de la técnica.

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 06 de octubre de 2011, 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 encontró (encontraron) el (los) siguiente(s) documento(s) que anticipa(n) el objeto de esta solicitud

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2006094507	Pharmaceutical compositions comprising sirolimus and/or an analogue thereof	14/Septiembre/2006
D2	WO2005034916	Pharmaceutical multiparticulate composition comprising	21/Abril/2005

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:64612

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-073134

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
		mycophenolic acid or mycophenolate sodium and combination with rapamycin	

El documento D1¹ divulga una composición farmacéutica en forma particulada que comprende rapamicina o un derivado o análogo de la misma, la cual exhibe una disponibilidad adecuada, y está diseñada para liberar el principio activo de una forma controlada, de tal manera que los niveles plasmáticos estén dentro de la ventana terapéutica. La anterioridad señala que se obtiene un perfil de liberación extendida, donde el pico de concentración se reduce sin perder biodisponibilidad significativa, junto con menos variabilidad en la absorción. Adicionalmente las composiciones del documento D1 proveen un efecto de alimentación significativamente reducido y una liberación retrasada para reducir los efectos adversos gastrointestinales (resumen).

El documento D2² divulga una composición que puede comprender rapamicina o un derivado de la misma, en forma de una dispersión sólida, la cual establece que se puede estabilizar a través de la mezcla con un antioxidante (Pág. 7, párr. 3). Adicionalmente, la anterioridad enseña que preferiblemente las subunidades que comprenden rapamicina o un derivado de la misma están recubiertas con un material de cubierta que protege el núcleo contra absorción de humedad (Pág. 7, párr. 5). La anterioridad divulga que preferiblemente, las minitabledas, pellets, perlas o gránulos pueden adicionalmente comprender una subcubierta, donde dicha subcubierta es una capa localizada entre el recubrimiento entérico y el núcleo, la cual puede actuar para mejorar la resistencia gástrica y/o mejora la estabilidad química del núcleo, aislando el núcleo de la cubierta entérica y/o reduciendo el consumo de agua/solvente durante el recubrimiento (Pág. 14, tercer párr.).

7.4. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

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

En el presente caso, la formulación farmacéutica de liberación prolongada reclamado(a) en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la(s) reivindicación(es) 1 está(n) referida(s) a: *“Una formulación farmacéutica de liberación prolongada para administración oral en forma de multipartículas, caracterizada porque comprende a) 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina en una matriz portadora hidrofílica, b) al menos un recubrimiento de liberación*

1[http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20060914&CC=WO&NR=2006094507A1&KC=A1)

DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20060914&CC=WO&NR=2006094507A1&KC=A1

2[http://worldwide.espacenet.com/searchResults?](http://worldwide.espacenet.com/searchResults?submitted=true&locale=en_EP&DB=EPODOC&ST=singleline&query=WO2005034916)

submitted=true&locale=en_EP&DB=EPODOC&ST=singleline&query=WO2005034916

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:64612

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-073134

prolongada que comprende i) un polímero formador de recubrimiento insoluble en agua y ii) opcionalmente un formador de poros soluble en agua, y c) una capa protectora, en donde la capa protectora separa la capa que comprende la 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina del recubrimiento de liberación prolongada y una capa de protección que comprende polímeros hidrofílicos.” (Ver radicado N° 14-073134-00007-0000).

La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la(s) reivindicación(es) 1, y las reveladas en el (los) documento(s) D1 y D2 que representa(n) el estado de la técnica:

Tabla 1

Características esenciales	D1	D2
Formulación farmacéutica de liberación prolongada para administración oral en forma de multipartículas, caracterizada porque comprende:	Formulación farmacéutica de liberación prolongada para administración oral en forma de multipartículas, caracterizada porque comprende:	Composición en multipartículas que comprende rapamicina o un derivado de ésta (Resumen, Pág. 5, líns. 1 – 3; Pág. 10, líns. 1 – 3) que comprende:
a) 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina en una matriz portadora hidrofílica	Rapamicina o un análogo de ésta (Pág. 1, líns. 3 – 14) donde el principio activo puede ser incluido en una matriz hidrofílica, por ejemplo en la forma de una dispersión sólida como un producto multiparticulado y una cantidad suficiente de un polímero hidrofílico suficiente para proporcionar el grado de control sobre la disolución de la rapamicina o su derivado (Pág. 36, líns. 5 – 19)	Rapamicina o un análogo de ésta como 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina (Pág. 5, líns. 1 – 3; Pág. 5, último párr.; Pág. 10, líns. 1 – 3)
b) al menos un recubrimiento de liberación prolongada que comprende: i) un polímero formador de recubrimiento insoluble en agua ii) opcionalmente un formador de poros soluble en agua, y	Un recubrimiento de liberación controlada como ésteres o éteres de celulosa, polímeros acrílicos o combinación de polímeros (Ej. Etilcelulosa) (Pág. 14, líns. 8 – 14 y Pág. 37, líns. 4 – 10) Opcionalmente un formador de poros como un material soluble en agua finamente dividido, tal como azúcares o	No lo menciona

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:64612

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-073134

Características esenciales	D1	D2
	sales o polímeros solubles en agua (Pág. 37, líns. 11 – 18)	
c) una capa protectora, en donde la capa protectora separa la capa que comprende la 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina del recubrimiento de liberación prolongada y una capa de protección que comprende polímeros hidrofílicos.	No lo menciona	Una capa protectora, en donde la capa protectora separa la capa del núcleo de la capa de recubrimiento entérico (Pág. 14, tercer y cuarto párr.).

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque:

El documento D1 divulga una composición farmacéutica en forma particulada que comprende rapamicina **o un derivado o análogo de la misma**, la cual exhibe una biodisponibilidad adecuada, y está diseñada para liberar el principio activo de una forma controlada, de tal manera que los niveles plasmáticos estén dentro de la ventana terapéutica. La anterioridad señala que se obtiene un perfil de liberación extendida, donde el pico de concentración se reduce sin perder biodisponibilidad significativa, junto con menos variabilidad en la absorción. Adicionalmente las composiciones del documento D1 proveen un efecto de alimentación significativamente reducido y una liberación retrasada para reducir los efectos adversos gastrointestinales (resumen).

El documento D1 enseña que la composición comprende un recubrimiento de liberación controlada que comprende polímeros como ésteres o éteres de celulosa, polímeros acrílicos (dentro de los cuales se conocen los denominados comercialmente como eudragit RS100 y RL100 como polímeros útiles para cubiertas de liberación sostenida)³ o combinación de polímeros (Ej. Etilcelulosa) (Pág. 14, líns. 8 – 14 y Pág. 37, líns. 4 – 10). La anterioridad enseña que opcionalmente se puede adicionar al recubrimiento un formador de poros como un material soluble en agua finamente dividido, tal como azúcares o sales o polímeros solubles en agua (Pág. 37, líns. 11 – 18).

La anterioridad enseña que el principio activo puede ser incluido en una matriz hidrofílica, por ejemplo en la forma de una dispersión sólida como un producto multiparticulado y una cantidad suficiente de un polímero hidrofílico suficiente para proporcionar el grado de control sobre la disolución de la rapamicina o su derivado (Pág. 36, líns. 5 – 19) y que los polímeros hidrofílicos útiles para formar la matriz incluyen HPMC, HPC, PEO, PVA, goma xantana, carbómero, carragenan, entre otros, pero el preferido es HPMC (Pág. 36, líns. 8 – 11). La composición del documento D1 puede comprender uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables los cuales se seleccionan de entre el grupo que consiste en cargas, disgregantes, aglutinantes, diluyentes, lubricantes y

³ Handbook of Pharmaceutical Excipients. Fifth Edition. December 14, 2005. Págs. 553 – 559.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:64612

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-073134

deslizantes (Reiv. 30; Pág. 22, líns. 25 – 37 y pág. 23, líns. 1 – 32).

La anterioridad menciona que en muchos casos es más conveniente presentar la composición en forma de gránulos, pellets, microesferas, nanopartículas y similares, o en forma de formas de dosificación sólidas incluyen comprimidos, cápsulas, bolsitas y similares, que en forma de un particulado (Pág. 32, líns. 31 – 37).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la formulación del documento D1 consiste en que el documento D1 no menciona que las composiciones allí divulgadas comprendan una capa protectora que comprende polímeros hidrofílicos, en donde la capa protectora separa la capa que comprende la 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina del recubrimiento de liberación prolongada.

El efecto que logra el incluir esta característica según lo establecido en la descripción es que se mejora la estabilidad del producto.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar las composiciones de liberación prolongada de rapamicina o un derivado de ésta conocidas en el documento D1 para conseguir una composición más estable”.

Sin embargo, el documento D2 divulga una composición que puede comprender rapamicina o **un derivado de la misma que es preferiblemente 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina**, en forma de una dispersión sólida, la cual establece que se puede estabilizar a través de la mezcla con un antioxidante (Pág. 7, párr. 3). Adicionalmente, la anterioridad enseña que preferiblemente las subunidades que comprenden rapamicina o un derivado de la misma están recubiertas con un material de cubierta que protege el núcleo contra absorción de humedad (Pág. 7, párr. 5). La anterioridad divulga que preferiblemente, las minitables, pellets, perlas o gránulos pueden adicionalmente comprender una subcubierta, donde dicha subcubierta es una capa localizada entre el recubrimiento entérico y el núcleo, la cual puede actuar para mejorar la resistencia gástrica y/o mejorar la estabilidad química del núcleo, aislando el núcleo de la cubierta entérica y/o reduciendo el consumo de agua/solvente durante el recubrimiento (Pág. 14, tercer párr.). El documento D2 sugiere que para proteger el núcleo que comprende rapamicina o sus derivados se puede usar un recubrimiento que comprende alcohol polivinílico, PEG3350 y talco (Pág. 7, párr. 5), y señala que las composiciones de pellets, minitables o gránulos allí divulgados pueden incluir una subcubierta la cual puede estar compuesta de hidroxipropil metil celulosa, etilcelulosa, o alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, o en una realización específica la subcubierta comprende alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, PEG3350 como plastificante y talco como agente antiadherente (Pág. 14, párrs. 4 y 5).

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:64612

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-073134

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría la subcubierta divulgada en el documento D2 a las composiciones de liberación prolongada divulgadas en el documento D1 con el fin de incrementar su estabilidad, porque el documento D2 enseña que esta es una forma de mejorar la estabilidad química del núcleo, para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Conclusión:

La reivindicación 1 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18), de la misma forma que sus reivindicaciones dependientes 2 a 14.

Respuesta a los argumentos de el (los) la(s) señor(es) solicitante(s) / solicitante(s) / señora(s) solicitante(s)

La solicitante señala que el documento D1 divulga una composición farmacéutica que comprende sirolimus y/o análogos del mismo, pero que no menciona la presencia de la capa protectora que separa el compuesto activo de la capa de liberación controlada, la cual es importante porque dicha capa protege el compuesto activo, mejorando la biodisponibilidad, la estabilidad, y la farmacocinética. Además, la solicitante señala que el documento D1 divulga el uso de polímeros dependientes de pH que son fácilmente solubles en agua por lo cual no son de liberación prolongada, y señala que dichos polímeros además afectan la estabilidad de everolimus ya que no son compatibles con éste.

Es importante aclarar que el análisis de nivel inventivo efectuado a la presente solicitud se basa en las enseñanzas que en conjunto divulgan los documentos D1 y D2, y no en las enseñanzas del documento D1 en forma aislada. El documento D2 enseña que las composiciones allí divulgadas que pueden comprender pellets de un derivado de rapamicina, pueden comprender una subcubierta, donde dicha subcubierta es una capa localizada entre el recubrimiento entérico y el núcleo, la cual puede actuar para mejorar la resistencia gástrica y/o mejorar la estabilidad química del núcleo, aislando el núcleo de la cubierta entérica y/o reduciendo el consumo de agua/solvente durante el recubrimiento (Pág. 14, tercer párr.). En consecuencia, la persona de nivel medio versada en la materia interesada en obtener composiciones más estables que las divulgadas en el documento D1 se vería motivada por la información divulgada en el documento D2 a incorporar una subcubierta como las divulgadas en el documento D2.

Por otro lado, no se acepta el argumento de la solicitante en cuanto a que el documento D1 solo divulga el uso de polímeros dependientes de pH, porque claramente el documento D1 señala que la liberación del principio activo puede

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:64612

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-073134

ser pH independiente por ejemplo usando un recubrimiento de liberación controlada como etilcelulosa (Pág. 14, líns. 12 – 14).

La solicitante señala que el documento D2 menciona un recubrimiento de everolimus sólo en el contexto en el que se puede utilizar como una protección contra la humedad, y los otros polímeros de recubrimiento divulgados en el documento D2 son los recubrimientos entéricos y solo muestra información relevante para el ácido micofenólico, en donde la solubilidad de los polímeros entéricos propuestos en D2 depende del pH y por lo tanto afectan la estabilidad de everolimus. La solicitante establece que los polímeros de recubrimiento de liberación modificada del documento D2 corresponden en su totalidad a recubrimientos entéricos, los cuales son relevantes solo para el ácido micofenólico y que en las secciones en las que dicho compuesto se utiliza para recubrir núcleos que contienen el derivado de rapamicina, es puramente accidental que el everolimus se pueda combinar con el ácido micofenólico. Además, la solicitante argumenta que si la persona versada en la materia quisiera usar las enseñanzas del documento D2 dicha persona estaría motivada a usar polímeros solubles en agua, y a lo sumo, utilizaría, polímeros de recubrimiento entérico con solubilidad dependiente de pH, lo cual sería perjudicial para la estabilidad de la formulación reclamada.

Es importante señalar que el documento D2 se refiere a composiciones que comprenden ácido micofenólico y everolimus como principios activos, sin embargo, a pesar que la anterioridad no se refiera solo a composiciones que comprendan everolimus, las enseñanzas que allí se dan permitirían que la persona de nivel medio versada en la materia concluyera que al agregar un recubrimiento de protección como el comercialmente conocido como Opadry II (HP) en las composiciones del documento D1 podría obtener una composición donde la estabilidad del núcleo fuera superior a la del núcleo sin recubrimiento protector, no solo porque el documento D2 enseña que dichos recubrimientos protegen el núcleo contra la absorción de humedad, sino porque dicho documento también enseña que una subcubierta que es una capa localizada entre el recubrimiento entérico y el núcleo, puede actuar para mejorar la resistencia gástrica y/o mejorar la estabilidad química del núcleo, aislando el núcleo de la cubierta entérica y/o reduciendo el consumo de agua/solvente durante el recubrimiento (Pág. 14, tercer párr.). Por lo cual, la persona de nivel medio versada en la materia interesada en mejorar la estabilidad de las composiciones del documento D1 que comprenden un núcleo y una cubierta de liberación modificada, ya sea dependiente o independiente del pH, se vería motivada a incluir una subcubierta como las enseñadas en el documento D2 con la expectativa razonable de obtener una composición más estable. Por otro lado, el ejemplo 2, en sus tablas 3 y 4, y el Ej. 4, tabla 6, muestran una composición de everolimus, la cual se recubre con la cubierta de alcohol polivinílico (Opadry II) independientemente del hecho de que no comprenda un

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:64612

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-073134

recubrimiento entérico. En consecuencia, en vista de la información divulgada en el documento D2, el efecto de la cubierta protectora se considera esperado, ya que como su nombre lo indica, su función es proteger al principio activo, lo cual ya había sido divulgado en la anterioridad D2.

La solicitante señala que el efecto de la capa protectora y la capa de liberación prolongada que comprende un polímero soluble en agua es que mejora la estabilidad, provee un menor Cmax, reduce la relación Cmax/Cmin, la reducción del efecto alimento y menor número de efectos secundarios y que la persona de nivel medio versada en la materia no llegaría a una composición que cause dichos efectos a partir de los documentos D1 y D2.

No se acepta el argumento de la solicitante porque el documento D1 ya mencionaba que las composiciones allí divulgadas exhiben una biodisponibilidad adecuada, y están diseñadas para liberar el principio activo de una forma controlada, de tal manera que los niveles plasmáticos estén dentro de la ventana terapéutica. La anterioridad señala que se obtiene un perfil de liberación extendida, donde el pico de concentración se reduce sin perder biodisponibilidad significativa, junto con menos variabilidad en la absorción. Adicionalmente las composiciones del documento D1 proveen un efecto de alimentación significativamente reducido y una liberación retrasada para reducir los efectos adversos gastrointestinales (resumen). Por su parte, el documento D2 claramente enseña que las composiciones de rapamicina o un derivado de ésta que comprenden una cubierta de un polímero como el alcohol polivinílico presentan mayor estabilidad. En consecuencia, ninguno de los efectos de las composiciones reclamadas se considera inesperado frente a las enseñanzas de los documentos D1 y D2 en forma conjunta.

SÉPTIMO: Que de acuerdo con el objeto de la solicitud, el título quedará de la siguiente manera: “COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA QUE COMPRENDEN 40-O-(2-HIDROXI)ETIL-RAPAMICINA (EVEROLIMUS)”.

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

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Declarar infundada la oposición presentada por (el) (los) la(s) sociedad(es) Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol 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 “COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA QUE

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:64612

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-073134

COMPREDEN 40-O-(2-HIDROXI)ETIL-RAPAMICINA (EVEROLIMUS”.

ARTÍCULO TERCERO: Notificar el contenido de la presente resolución a (el) (los) la(s) sociedad(es) Novartis AG, y a (el) (los) la(s) sociedad(es) Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S. en calidad de Opositor (a) (es) (as), advirtiéndoles 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 diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 17 Sep 2015

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor(a)

CARLOS R. OLARTE GARCIA, office@olartemoure.com

Doctor(a)

TITO NOE PARRA MURILLO, tparra@lafrancol.com

Elaboró: Juanita Catalina Rico Valbuena

Revisó: Lyna Del Carmen Mordecay Dunoyer

Revisó: Jose Luis Salazar Lopez

Aprobó: JosÉ Luis Londoño FernÁndez