

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 27434

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/09-002100

EI 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 13 de enero de 2009, con el N° 09-002100-00000-0000, por la(s) sociedad(es) Merck Sharp & Dohme Corp., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "FORMULACIONES Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE UN ANTAGONISTA SELECTIVO DEL CXCR2 O CXCR1 O AMBOS, CXCR1 Y CXCR2, Y MÉTODOS DE UTILIZACIÓN DE LOS MISMOS PARA TRATAR TRASTORNOS INFLAMATORIOS, que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2007/013805 del 12 de junio de 2006.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 618 del 19 de julio de 2010, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 14592, notificado por fijación en lista el 21 de agosto de 2012, se requirió a la solicitante 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 la solicitante mediante escrito radicado bajo el N° 09-002100-00008-0000 del 27 de diciembre de 2012, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó nueva(s) reivindicación(es) 1 a 16 que remplace(n) las originalmente presentadas, 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. Asimismo, modifica el título de la invención el cual quedará de la siguiente manera: "FORMULACIONES Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE UN ANTAGONISTA SELECTIVO DEL CXCR2 O CXCR1 O AMBOS, CXCR2 Y CXCR1 2-HIDROXI-N,N-DIMETIL-3-[[2-[[1(R)-5-METIL-2-FURANIL)PROPI]AMINO]-3,4-DIOXO-1-CICLOBUTEN-1-IL]AMINO]BENZAMIDA ACTIVO SOBRE TRASTORNOS INFLAMATORIOS"

QUINTO: Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la

Página 1 de 8

Al contestar favor indique el número
de radicación que se indica a continuación:
Cod Verificación: 921277999

S Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 2, 5, 7 y 10 PBX: 5870000
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 26- 55 int. 2 Tel 5737020
Call Center 5920400. Línea gratuita Nacional 01800-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: contactenos@sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 27434

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/09-002100

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."

SEXTO: Que la(s) reivindicación(es) 1 a 16, no cumple(n) con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

6.1. Objeto de la invención.

El problema técnico consiste en suministrar composiciones estables de un antagonista selectivo CXCR2 o CXCR1 o ambos y que faciliten su liberación. Para resolver este problema técnico la solicitud proporciona composiciones con un perfil de liberación de al menos el 83% en 5 min (bajo condiciones estándar USP) de un antagonista selectivo CXCR2, CXCR1 y que presentan color estable debido a que comprenden el agente activo navarixina, uno o más agentes humectantes que incluyen laurilsulfato de sodio, uno o más agentes aglomerantes que incluyen povidona, uno o más diluyentes y uno o más desintegrantes como crospovidona en un sistema de entrega tipo cápsula.

6.2 Determinación del estado de la técnica.

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 12 de junio de 2006, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de cual se invoca prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron el (los) siguiente(s) documento(s) que anticipa(n) el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	US 20040147559	"3,4-Di-substituted cyclobutene-1,2-diones as CXC-chemokine receptor ligands"	29/Julio/2004
D2	US 20030143271	"Drug mixture with enhanced dissolution rate"	31/Julio/2003

El documento D1¹ divulga el compuesto (I) (Reivindicación 77 Pág. 344 y Pág. 52) y la posibilidad de formularlo en preparaciones farmacéuticas sólidas, particularmente en formas de presentación tipo cápsulas (Pág. 60 Párr. [0514]).

1 http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20040729&CC=US&NR=2004147559A1&KC=A1

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 27434

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/09-002100

El documento D2² enseña una composición farmacéutica que comprende un activo levemente soluble de tipo coxib (Pág. 9 reivindicación 1). El documento también divulga un sistema que comprende diluyentes farmacéuticos solos o en combinación, tal es el caso de lactosa y celulosa microcristalina (Pág. 4 Párr. [0048]) y un desintegrante como crospovidona (Pág. 4 Párr. [0049]). El documento también contempla la posibilidad de que la composición comprenda un agente humectante como lauril sulfato de sodio entre 0,5 a 2%p (Pág. 5 Párr. [0055]) y un agente aglutinantes como povidona (Pág. 5 Párr. [0052]) en una proporción que va desde 0,5 hasta 25%. En el documento también se menciona la posibilidad de que el sistema sea una cápsula compuesta por gránulos y en donde el material de la cápsula sea por ejemplo de gelatina y/o HPMC (Pág. 2 Párr. [0023]).

6.3. 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, las composiciones reclamadas en la solicitud no tienen nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 se refiere a: *"Una composición que comprende el Compuesto I o una sal y al menos un excipiente (...) el cual proporciona liberación de por lo menos 83% del Compuesto I en 5 minutos cuando se prueba utilizando un Agitador de Paleta USPII llenado con 900ml de medio de disolución el cual consta de solución de laurilsulfato de sodio al 0,5% amortiguado con (...) fosfato de sodio a pH 6,8 a 37°C±0,5°C con la velocidad de paleta fija en 75RPM, en donde el Compuesto tiene la estructura química (...) y en donde el excipiente farmacéuticamente aceptable es uno o más agentes humectantes, que incluyen al lauril sulfato de sodio presente en un intervalo de 0,1% a 5% en peso, uno o más aglomerantes, que incluyen la povidona presente en una proporción de povidona a Compuesto de entre 0,18:1 a 1,8:1, uno o más diluyentes, y uno o más desintegrantes que incluye la crospovidona presente de 2% a 30% en peso, donde la composición es una cápsula"*. (Ver Página 12 del radicado N° 09-002100-00008-0000).

La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en las reivindicaciones 1 y 14, y las reveladas en el (los) documento(s) D1 y D2 que representa(n) el estado de la técnica:

Tabla 1

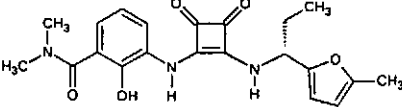
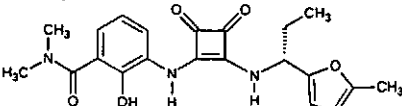
2 http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20030731&CC=US&NR=2003143271A1&KC=A1
Página 3 de 8

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 27434

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/09-002100

Características esenciales	D1	D2
Composición	Composiciones farmacéuticas (Pág. 60 Párr. [0514])	Composiciones farmacéuticas
Compuesto I o su sal farmacéuticamente aceptable  2-hidroxi-N,N-dimetil-3-[[2-[1-(5-metilfuran-2-yl)propilamino]-3,4-dioxociclobuten-1-il]amino]benzamida (Navarixina)	Compuesto  (Reivindicación 77 Pág. 344 y Pág. 52)	Agente antiinflamatorio tipo coxib (Reivindicación 1 Pág. 9)
Excipiente farmacéuticamente aceptable:	Soporte farmacéuticamente inerte	Excipientes farmacéuticos
1. Uno o más humectantes Lauril sulfato de sodio 0,1 a 5% p	-	Humectante lauril sulfato de sodio (Pág. 5 Párr. [0055])
2. Uno o más aglomerantes Povidona 0,1:1 a 1,8:1	-	Aglutinantes povidona (Pág. 5 Párr. [0052])
3. Uno o más diluyentes (celulosa microcristalina y lactosa monohidrato)	-	Diluyentes: lactosa y celulosa microcristalina (Pág. 4 Párr. [0048])
4. Uno o más desintegrantes (crospovidona) 2 a 30% p	-	Desintegrantes (crospovidona) 0,2 a 30%p (Pág. 5 Párr. [0049 y 0050])
Composición en forma de cápsula	Formas sólidas tipo cápsulas	Gránulos para obtener cápsulas (Pág. 2 Párr. [0023])

Como se dijo anteriormente, el (los) documento(s) D1 y D3 son considerado(s) el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque el documento D1 divulga la posibilidad de formular el compuesto navarixina en preparaciones farmacéuticas (Pág. 346, reivindicación 103). Por su parte, el documento D3 divulga composiciones farmacéuticas de antiinflamatorios no esteroideos de tipo coxib, en un vehículo conformado

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 27434

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/09-002100

por uno o más humectantes como lauril sulfato de sodio, aglutinantes como povidona, diluyentes como lactosa y celulosa microcristalina y desintegrantes como crospovidona, con el fin de obtener un sistema sólido en forma de gránulos para la fabricación de cápsulas (Págs. 2, 4 y 5).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1, y las enseñanzas del documento D1 consiste en la indicación de los excipientes que conforman el vehículo, mientras que en el documento D1 se divulga de forma general que el compuesto puede presentarse en composiciones farmacéuticas (Pág. 2, Párr. [0025]).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1, y las enseñanzas del documento D2 consiste en la identificación del principio activo mediante su estructura molecular, mientras que en el documento D2 se divulgan composiciones que comprenden cualquier agente antiinflamatorio (Pág. 4, Párr. [0041]).

El efecto técnico asociado a la diferencia frente al documento D1 consiste en el perfil de liberación inmediata y en la estabilidad de la formulación (Fl. 9 Rad. 09-002100-00008-0000 del 27 de diciembre de 2012).

En consecuencia, el problema técnico objetivo que busca resolver la invención se puede formular así: cómo diseñar composiciones farmacéuticas de navarixina que presenten un perfil de liberación inmediata y estabilidad en el color.

Sin embargo, el documento D2 divulga composiciones farmacéuticas que permiten mejorar la rata de liberación de los principios activos: un antiinflamatorio de tipo coxib con aspirina, por medio de la formación de un eutéctico y a través de la selección de excipientes farmacéuticos (Pág. 6 Párr. [0064] y Pág. 7 Párr. [0077]). Por lo anterior es posible concluir que la selección de excipientes farmacéuticos para obtener composiciones de navarixina con un perfil de liberación inmediata no representa un salto considerable en la regla técnica, en razón a que en el estado de la técnica se divulga la mejor manera de elegir excipientes y su proporción dentro del sistema de entrega farmacéutico para mejorar la rata de disolución de un ingrediente activo, aun, cuando en el caso del presente estudio se trate de un antagonista de los receptores CXCR1/2 capaz de inhibir el recrudecimiento de la neutrofilia pulmonar y la producción de moco y por lo tanto útil como antiinflamatorio a nivel pulmonar con estructura diferente como es el caso de navarixina.

De esta manera, es posible asegurar con certeza que existía sugerencia o motivación razonable para que la persona versada lograra composiciones farmacéuticas que incluyeran el agente antiinflamatorio navarixina, conociendo los excipientes que permiten mejorar el perfil de liberación de antiinflamatorios insolubles como los de tipo coxib cuando se combinan con aspirina como lo divulga el documento D2 y considerando la información básica y de conjunto en lo que toca a la clasificación biofarmacéutica³ de los agentes activos clase II,

³ Galia E. y otros. Evaluation of Various Dissolution Media for Predicting In Vivo Performance of Class I and II
Página 5 de 8

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 27434

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/09-002100

para los que el medio determina la velocidad de disolución y se sabe que su solubilidad en medio acuoso es insuficiente (poco solubles en agua), para lograr atravesar la barrera gastrointestinal y en tal caso, es indispensable tener en cuenta varios factores para efectos de la formulación de un sistema de entrega, entre ellos: la presencia de tensioactivos, el pH, la capacidad buffer, la fuerza iónica y el volumen disponible para disolución.

En este orden de ideas, era posible prever y resolver el problema técnico de la manera como se presenta en la solicitud ya que el versado en la materia se encontraba en capacidad de conocer la mejor manera de aumentar la velocidad de disolución de un activo clase II y de seleccionar los excipientes indicados en el documento D2 para antiinflamatorios con solubilidad acuosa pobre y comportamiento similar, con el fin de lograr con gran aproximación una velocidad de disolución inmediata, conociendo, entre otras, las propiedades fisicoquímicas de navarixina como su pKa (7,93) y solubilidad en medio acuoso, a fin de establecer las condiciones de la prueba de disolución como es el caso de la composición del medio, es decir, el uso de tensioactivos, solución amortiguadora y pH para mejorar la solubilidad.

Por lo anterior, es posible concluir con certeza que la materia reclamada carece de nivel inventivo y por lo tanto no cumple las prescripciones del art. 18 D 486.

Puesto que las reivindicaciones 2 a 16 no aportan características adicionales que involucren un paso inventivo, se considera que tampoco cumplen con el requisito del artículo 18 D 486.

La solicitante argumenta que la selección específica de las concentraciones del compuesto I, la presencia del agente humectante (lauril sulfato de sodio), aglutinante (povidona), y el desintegrante (crospovidona), como lo plantean las reivindicaciones independientes 1 y 14, mejoran el perfil de liberación (inmediata), la estabilidad del color y la susceptibilidad de procesamiento a gran escala mediante lecho fluidizado. Además argumenta que los documentos D1 y D2 no constituyen divulgaciones que motiven a la formulación de las composiciones de la invención ni proporcionan una expectativa razonable sobre el resultado en el perfil de disolución y retoma lo indicado por el Tribunal de Justicia Andino en cuanto que aplicando procedimientos conocidos es posible obtener resultados inesperados para la persona versada en la materia.

Al respecto este Despacho concluye que a partir de las enseñanzas de los documentos D1 y D2 la persona del oficio normalmente versada en la materia se encontraba en capacidad de derivar tanto los elementos estructurales que caracterizan la composición para el activo navarixina (activo previamente divulgado en el estado de la técnica por su capacidad para antagonizar la actividad de los receptores CXCR1/2, Reivindicación 77 Pág. 344 y Pág. 52 del documento D1), mediante la selección de excipientes específicos: lauril sulfato de sodio, monohidrato de lactosa y celulosa microcristalina, crospovidona y povidona, previamente

Drugs. Pharmaceutical Research, Vol. 15, No. 5, 1998. Pgs. 698-702.

Página 6 de 8

Al contestar favor indique el número
de radicación que se indica a continuación:
Cod Verificación: 921277999

S Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 2, 5, 7 y 10 PBX: 5870000
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 26- 55 int. 2 Tel 5737020
Call Center 5920400. Línea gratuita Nacional 01800-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: contactenos@sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 27434

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/09-002100

utilizados para mejorar la disolución de activos clase II como los antiinflamatorios de tipo coxib a partir de una formulación tipo cápsula (Págs. 2, 4 y 5 del documento D2), así como el efecto técnico asociado⁴, que se encuentra incorporado dentro de la redacción de la primera reivindicación: como es el caso de la liberación del 83% del compuesto en los primeros 5 minutos cuando se realiza una prueba de disolución y se seleccionan los elementos: lauril sulfato de sodio y un amortiguador como fosfato de sodio como ingredientes del medio de disolución, a un pH de 6,8, bajo las condiciones fisicoquímicas indicadas por la farmacopea en cuanto a temperatura y velocidad de agitación cuando se acude al sistema de agitador de paleta USPII.

Frente al efecto técnico es pertinente señalar que las bases para el diseño de pruebas de disolución le indican a la persona conocedora de la materia la clasificación biofarmacéutica de los ingredientes activos (específicamente de los clase II) y le permiten establecer las pautas para el diseño de una prueba de disolución inmediata que permita la disolución de ingredientes con baja solubilidad en medio acuoso, por lo que normalmente se acude a la adición de agentes tensioactivos y amortiguadores para la prueba de disolución, así que el efecto técnico no puede considerarse en modo alguno inesperado.

En cuanto a la posibilidad de obtener resultados inesperados aplicando procedimientos conocidos, este Despacho informa a la solicitante que alcanzar la disolución del 83% del Compuesto I en los primeros 5 minutos de realizada la prueba de disolución in vitro no puede considerarse un efecto inesperado, en razón a que dicho efecto técnico se logra mediante la selección de los ingredientes del medio de disolución y el conocimiento de la clasificación biofarmacéutica del activo navarixina, que para el caso consiste en la adición de lauril sulfato de sodio y el amortiguador, selección que forma parte de los conocimientos de conjunto del técnico medio en la materia⁴ y que no reviste dificultad alguna para el versado en ciencias farmacéuticas. Y si a este se suma la selección de excipientes que permite la disolución del citado porcentaje de navarixina, los cuales también habían sido elegidos para mejorar la solubilidad de antiinflamatorios tipo coxib, de acuerdo con las enseñanzas de los documentos D1 y D2, es posible concluir con certeza que los elementos esenciales que definen las composiciones reclamadas y su efecto se derivan de forma evidente a partir del estado de la técnica.

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

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada "FORMULACIONES Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE UN ANTAGONISTA

⁴ Ídem 3.
Página 7 de 8

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 27434

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/09-002100

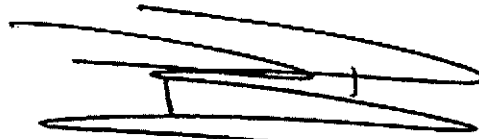
SELECTIVO DEL CXCR2 O CXCR1 O AMBOS, CXCR2 Y CXCR1 2-HIDROXI-N,N-DIMETIL-3-[[2-[[1(R)-5-METIL-2-FURANIL)PROPI]AMINO]-3,4-DIOXO-1-CICLOBUTEN-1-IL]AMINO]BENZAMIDA ACTIVO SOBRE TRASTORNOS INFLAMATORIOS".

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a la(s) sociedad(es) Merck Sharp & Dohme Corp., entregándole(s) copia de la misma y advirtiéndole(s) 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 cinco (5) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 10 May 2013

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor(a)

CARLOS REINALDO OLARTE GARCÍA

office@olartemoure.com

Elaboró: John Fredy Hernandez Montaño ✓

Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Roza ✓

Revisó: Jose Luis Salazar Lopez ✓

Aprobó: Jose Luis Londoño Fernandez ✓