

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:9860

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/09-106060

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, especialmente de las conferidas en el numeral 34 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO

PRIMERO: Que mediante Resolución No. 48039 del 14 de agosto de 2013, la Superintendencia de Industria y Comercio denegó la patente de invención a la creación denominada "UNA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE CONTIENE (A) N¹-5-CLOROPIRIDIN-2-IL)-N²-((1S, 2R,4S)-4-[(DIMETILAMINO)CARBONIL]-2-[[5-METIL- 4,5,6,7-TETRAHIDRO TIAZOL[5,4-C]PIRIDIN-2-IL)CARBONIL] AMINO}CICLOHEXIL) ETANODIAMIDA", con fundamento en el artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, al estimar que la materia reivindicada no cumplió con el requisito de nivel inventivo puesto que ya se encontraba sugerida por el arte previo.

SEGUNDO: Que mediante escrito radicado en esta Entidad el 27 de septiembre de 2013, con el número 09-106060-00011-0000, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, la sociedad DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED, interpuso recurso de reposición contra la citada Resolución, con fundamento en los argumentos que a continuación se sintetizan:

La recurrente sostiene que "el Examinador no ha tenido en cuenta todas las propiedades que diferencian la presente invención del documento D1,...específicamente, se ha encontrado, a través de la presente solicitud, qué al combinar el compuesto (1) con un alcohol sacaroso y un aditivo expandible en agua se mejora la propiedad de disolución del compuesto (1). El solicitante ha llegado, a la presente invención seleccionando dos tipos de compuesto, los cuales no habrían sido seleccionados de manera obvia por una persona medianamente versada en la materia, dado que la cantidad de compuestos usados comúnmente y el número de posibles combinaciones de ellos es realmente alto".

Asimismo, afirma que "con los argumentos anteriormente presentados, es posible determinar que la presente invención muestra indicios de nivel inventivo sobre el documento D1, debido a que la composición resuelve un problema presente en la técnica. El problema técnico objetivo que resuelve la presente invención que definió el Examinador es la provisión de composiciones de N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-((1S, 2R, 4S)-4-[(dimetilamino) carbonil] -2-[[5-metil-4, 5, 6, 7- tetrahidrotiazol [5,4-C] piridin-2-il) carbonil] amino} ciclohexil) etanodiamida con solubilidad mejorada. No obstante, el Examinador menciona además que este problema ya había sido resuelto en D2, el cual revela que los polímeros solubles en agua como los derivados de celulosa o los

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:9860

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/09-106060

derivados polivinílicos incrementan la solubilidad y la liberación de activo. Del mismo modo, D2 enseña manitol como excipiente en este tipo de composiciones. D2 revela una composición farmacéutica, en donde una superficie de una partícula de un derivado de quinolina que tiene un tamaño de partícula específico y una entalpía de fusión específica es recubierta con una composición soluble en agua que contiene un polímero soluble en agua”. Continúa argumentando que, “Por el contrario, en D2 persiste el problema de no poder mejorar la propiedad de disolución del compuesto específico (derivado de quinolina), ya que en el ejemplo del mismo, se confirma que el derivado de quinolina es una droga poco soluble en agua. La razón de por qué la propiedad de disolución de la preparación disminuye depende de un remedio principal, un excipiente o una forma de dosificación o alguna característica similar, de modo que no puede considerarse que la propiedad de disolución de todas las drogas además de las descritas por D2, pueda ser mejorada... Tal y como se describe, la composición soluble en agua que contiene el polímero soluble en agua es usada como uno de los componentes de tableta no recubiertos (núcleo interno), no es usado como el agente para revestimiento para recubrir la ‘tableta (tableta no recubierta)’ que contiene el derivado de quinolina. Adicionalmente, D2 no confirma que la disolución del derivado de quinolina se vea mejorada cuando la tableta no recubierta (núcleo interno) contiene la partícula de derivado de quinolina obtenida por el revestimiento de superficie con la composición soluble en agua es recubierta con el agente para recubrimiento, y así entonces, en vista de las enseñanzas de D2, no resulta aparente si es posible o no mejorar la propiedad de disolución del compuesto al recubrir la tableta no recubierta con el agente para recubrimiento”.

Por último, argumenta que “La Figura 5 muestra unos datos comparativos de la disolución en la solución buffer (amortiguadora) de fosfato que tiene un pH de 6.8 con referencia a la invención en la cual el documento D1 es combinado con D2. A partir de la Figura 5, aún si la composición comprende lactosa y almidón de maíz (almidón) divulgado como un excipiente en D2, e hidroxipropil celulosa y Crospovidona (polivinil pirrolidona) divulgado como un polímero soluble en agua en D2 y similares, puede haber una posibilidad de que no se acelere la liberación del fármaco del compuesto representado por la fórmula (1) en la solución buffer de fosfato que tiene un pH de 6.8. Esto es un resultado inesperado para una persona del oficio normalmente versada en la materia, a pesar de que una persona versada en la materia espera que se acelere la liberación del fármaco del compuesto representado por la fórmula (1) en la solución buffer de fosfato que tiene un pH de 6.8 mediante la combinación del documento D1 con el documento D2. (a) Con referencia al compuesto (1), como se demuestra en las figuras 6 a 8 de la descripción de la presente solicitud, si el núcleo interno específico es recubierto con el agente de recubrimiento específico, la propiedad de disolución del compuesto (1) es notablemente promovida por la solución buffer de fosfato que tiene un pH de 6.8, en comparación con la tableta no recubierta. Este resultado es el efecto notablemente distinto que no puede ser completamente esperado a partir de las enseñanzas de D1 o D2... A partir del resultado experimental, se demuestra que una aceleración de la liberación del fármaco se encuentra en la Figura 6 por comprender manitol, mientras que no se encuentra totalmente en el experimento confirmatorio 2 por comprender lactosa... Como también es evidente de dicho resultado, la presente invención tiene un efecto extraordinario, y la persona del oficio normalmente versada en

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

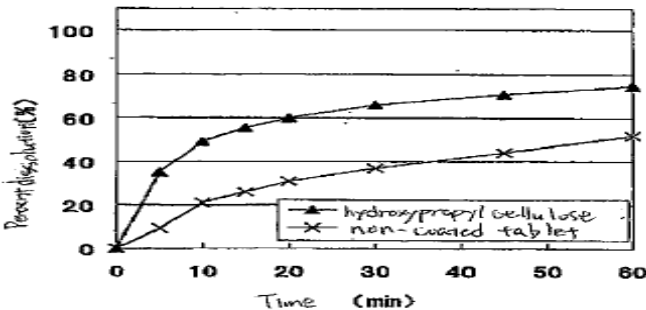
RESOLUCIÓN No:9860

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/09-106060

la materia no puede esperar tal efecto, aún si la persona versada en la materia combina el documento D1 con D2... Esta evidencia también se puede demostrar por el experimento confirmatorio 1 a continuación sobre la tableta en la cual se usa hidroxipropil celulosa como agente para recubrimiento. Por lo tanto, a partir de las enseñanzas de D1 o D2, no es posible concebir la idea de que la tableta no recubierta que contiene el compuesto (1) es recubierta con ´el agente para recubrimiento específico´, con el fin de mejorar la propiedad de disolución del compuesto (1)...Por lo tanto, cuando se logra mejorar la disolución de la tableta que contiene el compuesto (1), cobra real importancia el hecho de usar el compuesto (1) en combinación con los tres componentes, esto es, ´alcohol sacaroso´ y ´aditivo expandible en agua´ los cuales son contenidos en el núcleo interno, también como "el agente para recubrimiento específico" para realizar el recubrimiento, de manera que una persona medianamente versada en la materia no puede esperar tal efecto peculiarmente notable".

Ingredientes	Formulación (mg)
Compuesto 1a	40.4
Manitol	99.2
Almidón pregelatinizado	42.0
Crospovidona	10.7
Hidroxipropil celulosa	6.1
estearato de Mg	1.6
hidroxipropil celulosa	7.0
Peso/tableta	207.0 mg



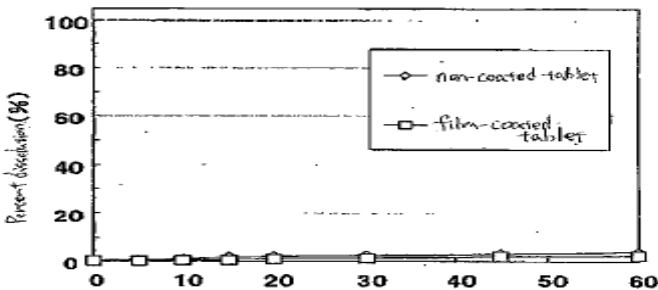
Comparación del comportamiento de la disolución de la tableta no recubierta y tableta recubierta por lámina en la Formulación de recubrimiento HPC (método de paletas, 50 rpm, pH 6.8 (USP)

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:9860
Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/09-106060

Ingredientes	Formulación (mg/tableta)
Compuesto 1a	40.41
Manitol	99.19
Almidón de maíz	42.00
Crospovidona	10.70
HPC-L	6.100
estearato de Mg	1.600
Opadry03F42132	10.00
Total	210.0 mg



Comparación del comportamiento de la disolución de la tableta no recubierta y tableta recubierta por lámina en la Formulación lactosa/ almidón de maíz (método de paletas, 50 rpm, pH 6.8 (USP)

Reitera la recurrente que “basada en las enseñanzas de D1 y D2, una persona medianamente versada en la materia no puede llegar fácilmente a la idea de que la tableta (núcleo interno) sea obtenida al combinar el compuesto (1) como el componente (A) con ´alcohol sacaroso´ como el componente (B) y ´aditivo expandible en agua´ como el componente (C) y es cubierta por el agente para recubrimiento específico, con el fin de mejorar la disolución del compuesto (1) como componente (A)”.

Concluye que, “un técnico con conocimientos medios en la materia no estaba en condiciones de plantearse el problema, tampoco de resolverlo en la forma en que se reivindica y tampoco de prever el resultado, por lo que la presente solicitud posee la altura inventiva para que se le conceda el privilegio solicitado”.

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

En relación con los argumentos de la recurrente referentes a que el examinador no ha tenido en cuenta todas las propiedades que diferencian la presente invención del documento D1, ni el efecto técnico logrado por la presente invención que específicamente se ha encontrado a través de la presente solicitud, al combinar el compuesto (1) con un alcohol sacaroso y un aditivo expandible en agua, mejorando la propiedad de disolución del compuesto (1); esta Oficina aclara que para realizar el análisis de nivel inventivo se tomó en cuenta todas las características técnicas esenciales de la composición reclamada en la reivindicación independiente 1, según

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:9860

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/09-106060

radicado N° 09-106060-00007-0000 del 24 de mayo de 2013, las cuales son: el componente A: N¹-5-cloropiridin-2-il)-N²-((1S, 2R, 4S) -4- [(dimetilamino) carbonil]-2-[[{(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazol[5,4-C]piridin-2-il)carbonil] amino}ciclohexil] etanodiamina; el componente B: alcohol sacaroso, y el componente C: un aditivo que se expande con el agua y un agente de recubrimiento seleccionado entre: hipromelosa, metil celulosa, etil celulosa, hidroxipropil celulosa, alcohol polivinílico como también las enseñanzas de los documentos del estado de la técnica D1 y D2.

Por otra parte, en cuanto a lo afirmado por la recurrente respecto de las publicaciones D1 y D2, se aclara que el documento D1 enseña composiciones que contienen el compuesto o una sal del mismo como la p-toluensulfato monohidrato del N¹-5-cloropiridin-2-il)-N²-((1S, 2R, 4S) -4- [(dimetilamino) carbonil]-2-[[{(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazol[5,4-C]piridin-2-il)carbonil] amino}ciclohexil] etanodiamina (Ej. 311, pág 240) en formas de dosificación sólidas como tabletas, polvos, gránulos, cápsulas, las cuales pueden contener aceleradores de disolución (párr. 370 y 373). Respecto de D2, se aclara que este documento divulga compuestos derivados de quinolinona y composiciones farmacéuticas que los contienen (Resumen), y que sus composiciones pueden contener polímeros solubles en agua tales como derivados de celulosa o derivados polivinílicos (párrafo 29) y enseña el manitol como excipiente en esta clase de composiciones (párr.. 41), también da a conocer que las composiciones sólidas contienen polímeros solubles en agua como los derivados de celulosa o derivados polivinílicos para aumentar la solubilidad y la entrega de fármacos (párr.. 29), que comprenden el manitol como excipiente en esta clase de composiciones (párrafo 41).

Adicionalmente, se aclara que contrario a lo afirmado por la recurrente, D2 sí divulga que es posible mejorar la propiedad de disolución del compuesto al recubrir la tableta con el agente para recubrimiento (polímero soluble en agua), siendo coherente con lo enseñado en la figura 3 (D2) en donde se observa que los gránulos recubiertos con un polímero soluble en agua, presentan un porcentaje de disolución mayor que el del polvo molido del principio activo recubiertos con un polímero no soluble en agua, siendo mejor la disolución cuando estos gránulos están recubiertos con HPC y CMC-Na. Por lo tanto, una persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría derivados de celulosa, PVP o manitol, divulgados en D2, en las composiciones que se daban a conocer en D1, esperando lograr una disolución mejorada.

Respecto de los argumentos en torno a la figura 5, se advierte que los resultados comparativos presentados confirman que de los polímeros hidrosolubles ensayados con el compuesto 1a (descripción de la solicitud), el que mostró mayor disolución fue el almidón pregelatinizado, siendo esta superior a la del almidón de maíz, información conocida (pág. 111, ref. 1), lo cual está de acuerdo con lo que la persona medianamente versada en la materia normalmente maneja en cuanto a que para la realización de un producto se deben seleccionar cuidadosamente los excipientes, porque deben ser compatibles entre sí y con el principio activo (pág. 103, ref. 1) para garantizar que el producto final sea biodisponible (debe presentar disolución adecuada),

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:9860

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/09-106060

y que la selección de excipientes hace parte del diseño de una formulación, en la optimización de producto (cap. 8 ref. 2), trabajo de la rutina de la persona medianamente versada en la materia. También es ampliamente conocido que la HPMC es usada para recubrimiento de gránulos en la fabricación de tabletas ¹(pág. 413). Por lo demás, en la selección de excipientes se deben considerar el tipo de fármaco, el proceso de obtención involucrado, el formulador y el costo del excipientes, entre otros; asimismo se conocen como diluyentes más comúnmente utilizados la lactosa, el almidón, almidón pregelatinizado y celulosa microcristalina; como desintegrantes el almidón glicolado de sodio, crospovidona, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución HPC-L; y como aglutinantes, además de los polímeros semisintéticos como la HPMC (hipromelosa), los azúcares como el sorbitol (isómero del manitol)². En cuanto a la fig. 6 se reitera, que la tableta del compuesto 1a recubierta presenta un mayor porcentaje de disolución, como ya se sugiere en D2.

Finalmente, se acepta que el compuesto 1a presente diferentes comportamientos en cuanto a su disolución cuando se encuentra con distintos excipientes o mezclas de estos, pero los resultados mostrados por los ensayos realizados no son inesperados, de manera que no son sustento que demuestre la existencia de nivel inventivo en la composición reclamada; además el hecho de seleccionar y combinar los excipientes usados comúnmente por la persona medianamente versada en la materia, para el mismo fin que en la invención, no muestra ningún efecto sorprendente. En conclusión, sí hay motivación suficiente para combinar los documentos citados para llegar a la composición reclamada de la presente solicitud.

Por lo anteriormente explicado un técnico con conocimientos medios en la materia sí está en la capacidad de llegar a la invención con las enseñanzas de D1 y D2 y lo comúnmente conocido en relación con la elección de excipientes (ref. 1 y 2), en consecuencia, la composición de la presente invención no tiene nivel inventivo.

En ese orden de ideas, se sostiene que el objeto de la solicitud en estudio no cumple con los requisitos de patentabilidad; en consecuencia, no se halla mérito para revocar la decisión impugnada.

Con fundamento en las anteriores consideraciones, el Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE

ARTÍCULO PRIMERO: CONFIRMAR la decisión contenida en la Resolución No. 48039 del 14 de agosto de 2013, por medio de la cual se denegó la patente de invención a la creación denominada “UNA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE CONTIENE (A) N¹-5-CLOROPIRIDIN-2-IL)-N²-((1S, 2R,4S)-4-[(DIMETILAMINO)CARBONIL]-2-[(5-METIL- 4,5,6,7-

¹ Pharmaceutical preformulation and formulation second edition, edited by Mark Gibson, excipients selection Pág 295-296, 413,

² Handbook of pharmaceutical Granulation Technology, 6.commonly used excipients in granulation, pág 102, 103

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:9860

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/09-106060

TETRAHIDRO TIAZOL[5,4-C]PIRIDIN-2-IL)CARBONIL] AMINO}CICLOHEXIL) ETANODIAMIDA”.

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente Resolución a la sociedad DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED, entregándole copia de la misma y advirtiéndole que contra ella no procede recurso alguno, por lo cual queda agotada la vía gubernativa.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 21 Feb 2014

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor(a)

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, CAVELIER@CAVELIER.COM

Doctor(a)

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

Elaboró: Lyna Del Carmen Mordecay Dunoyer

Revisó: Jesus Fernel Garcia Garcia

Revisó: Jose Luis Salazar Lopez

Aprobó: Jose Luis Londoño Fernandez