

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:32925

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/14-134651

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. 82192 del 20 Octubre de 2015 la Superintendencia de Industria y Comercio denegó patente de invención a la creación denominada: "COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE 7-(6-(2-HIDROXIPROPAN-2-IL)PIRIDIN-3-IL)-1-((TRANS)-4-METOXICICLOHEXIL)-3,4-DIHIDROPIRAZINO[2,3-B]PIRAZIN-2(1H)-ONA, UNA FORMA SÓLIDA DE LAS MISMAS Y MÉTODOS DE SU USO", 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 04 de diciembre de 2015 con el No. 14-134651-00009-0000, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, la sociedad SIGNAL PHARMACEUTICALS, LLC, interpuso recurso de reposición contra la citada Resolución, con fundamento en los argumentos que continuación se sintetizan:

En primer lugar, la recurrente presenta el 04 de diciembre de 2015, con el radicado No. 14-134651-00010, un nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 24 reivindicaciones, argumentando que se encuentran completamente soportadas en las enseñanzas del capítulo descriptivo de la presente solicitud.

En cuanto D1 la recurrente manifiesta que "(...) *no constituye ninguna motivación para dar lugar al desarrollo de una composición alternativa como la aquí reclamada (...) el hecho de que D1 no exponga ningún inconveniente que promueva el desarrollo de composiciones alternativas a la allí descrita soporta el nivel inventivo de la presente invención ya que demuestra que el versado en la materia no contaba con ninguna razón para modificar o alterar tal anterioridad (...) el hecho de que el documento D1 ya da a conocer una composición definida que permita administrar el compuesto 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-((trans)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona, no significa que no puedan desarrollarse composiciones alternativas en torno al mismo agente activo (...) Asimismo, reiteramos que la presente invención simboliza una composición estructuralmente diferente y por ende alternativa a cualquier divulgación del arte previo (...)*".

Respecto a D3, la recurrente afirma "(...) *insistimos que esta constituye un texto de referencia general y de consulta habitual en el campo técnico dedicado a la mera descripción y caracterización de diversos excipientes de uso farmacéutico y que por tanto, el mismo falla en aportar información valiosa al versado en la materia interesado*

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:32925

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/14-134651

en el desarrollo de la presente invención (...) esta referencia comprende información demasiado amplia y para nada específica respecto a un elevado número de excipientes que evidentemente darían lugar a una cantidad infinita de composiciones alternativas alejadas en todo caso de la presente invención (...) D3 falla completamente en motivar o favorecer la elección concreta de monohidrato de lactosa como aglutinante, diluyente o agente de relleno, razón por la que el versado en la materia no se vería en ningún momento encaminado al desarrollo de la formulación aquí propuesta (...) consideramos que el documento D3 no representa una referencia válida del estado de la técnica pues no anticipa el desarrollo específico de una composición que comprende el fármaco 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-((trans)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona, razón por la que este falla definitivamente en aproximar el versado en la materia al objeto de la presente invención”.

En lo relacionado con el nivel inventivo la recurrente señala que “(...) es nuestra intención ratificar que la presente invención si presenta ventajas y efectos técnicos superiores a los conocidos en el arte previo (...) es evidente que el reemplazo de lactosa por el excipiente monohidrato de lactosa constituye una ventaja dadas las propiedades de flujo superiores alcanzadas mediante el uso de este último excipiente, hecho que consideramos debe ser reconocido como muestra de superioridad de la presente invención en comparación con el arte previo citado. Dentro de las demás ventajas alcanzadas por la invención (...) nos permitimos enumerar las siguientes: - Lubricación mejorada sin comprometer las propiedades de desintegración y compresibilidad de la composición – Fluidez mejorada ,dado el perfil de flujo logrado por la presente composición (...) las propiedades de lubricación y flujo alcanzadas por la presente invención son justamente las que posibilitan la preparación de formulaciones para tabletas consistentes y aceptables (...) nos permitimos destacar que como parte del desarrollo de la composición reivindicada, se dio lugar a la elaboración de una serie de Formulaciones I a VIII (...) las formulaciones I a IV (las cuales carecían de ácido esteárico) presentaron picado, resultando entonces en composiciones que no cumplían con los requisitos de calidad. En contraste, las formulaciones V a VIII, que si incluían ácido esteárico, manifestaron un mejor comportamiento en cuanto a la lubricación, siendo igualmente resistentes a la desintegración por impacto y comprimibilidad, la cual incluía lactosa anhidra (...) concluimos que los anteriores resultados demuestran de manera contundente que la presente invención es farmacotécnicamente superior a los desarrollos existente en el estado de la técnica (...)”.

Frente al estudio llevado a cabo por Bharate et al. (J. Excipients and Food Chem), la recurrente indica que los ejemplos allí citados permiten exponer los desafíos a los cuales un investigador se enfrenta durante el proceso de formulación de un nuevo fármaco, y además, fueron seleccionados específicamente por su relevancia en relación con la materia reclamada, ya que se involucran excipientes como la lactosa, monohidrato de lactosa y ácido esteárico. La recurrente también señala que a partir de estos ejemplos, en donde se enseña la interacción indeseable entre la lactosa con principios activos como la seproxetina y amlodipino, la incompatibilidad entre el monohidrato de lactosa con fármacos como la ranitidina y la sal clorhidrato de

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:32925

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/14-134651

Prometazina, y la interacción entre el ácido esteárico con agentes activos como la Doxilamina, sirven para demostrar que la persona medianamente versada en la materia no contaba con ninguna instrucción que lo indujera a seleccionar un vehículo compuesto por monohidrato de lactosa y ácido esteárico como excipientes de elección, más aun considerando los problemas de incompatibilidad e inestabilidad fisicoquímica reportados para dichos excipientes.

De acuerdo a lo anterior, la recurrente insiste en que *“(…) las enseñanzas del estado de la técnica no sugieren el desarrollo de la presente invención pues las mismas no podrían garantizar el éxito de una composición farmacéutica particular (...) no hay ningún motivo por el cual la invención pueda representar una “modificación obvia del estado de la técnica” dada la trascendencia e importancia de cualquier cambio por mínimo que sea sobre la calidad, efectividad y eficacia del producto final, los cuales representa parámetros de cumplimiento obligatorio”*.

Concluye la recurrente que *“(…) consideramos inapropiado calificar de obvia la selección del excipiente monohidrato de lactosa que incorpora la presente invención y que la hace diferente del estado de la técnica, ya que como bien sabrá el versado en la materia, la inclusión de un excipiente monohidrato-comparado frente a la lactosa descrita en el documento D1 se relaciona con cambios a nivel físico y químico que, sin lugar a dudas, tienen un impacto valioso sobre el comportamiento y estabilidad de la presente invención”*.

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

Se acepta el nuevo capítulo reivindicatorio presentado con el radicado No. 14-134651-00010, ya que no implica una ampliación de la materia inicialmente presentada, de acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486. De igual forma, la recurrente paga la tasa correspondiente por la modificación voluntaria que realiza.

Teniendo en cuenta lo anterior, la nueva reivindicación 1 se encuentra referida a:

Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-((trans)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona, ácido esteárico y monohidrato de lactosa.

Por lo otro lado, la nueva reivindicación independiente 23 reclama:

Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende 15,38% en peso de 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-((trans)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona, 0.4% en peso de ácido esteárico y 49,22% en peso de monohidrato de lactosa, y en donde la composición está formulada como una tableta.

En lo relacionado con los argumentos de D1, se aclara a la recurrente que es un documento totalmente válido para afectar el nivel inventivo de la materia reivindicada ya

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:32925

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/14-134651

que revela de manera específica el compuesto 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-((trans)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona (Ej. 9, C, reivs. 48 y 49), y composiciones farmacéuticas que lo comprenden (párr. [0460], [0461], [0474], [0475], entre ellas en forma de tabletas. La citada anterioridad indica que el compuesto allí divulgado puede ser combinado en una formulación que comprenda lactosa [párr. 0461] y ácido esteárico [párr. 0475]; entonces la diferencia entre la composición definida en las reivindicaciones 1 y 23, y las composiciones señaladas en D1, consiste en que en la anterioridad no describe una composición en la que se combine el compuesto 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-((trans)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona de manera específica con el ácido esteárico y lactosa monohidrato. Así las cosas, esta Oficina reitera que la citada anterioridad ya sugería el desarrollo de formulaciones para administración oral en forma de tabletas con diferentes tipos de excipientes, entre ellos el ácido esteárico como lubricante y lactosa como agente diluyente o agente de relleno. Sin embargo, es importante aclarar que no sólo sus enseñanzas permiten deducir el objeto reclamado y por eso se hace necesario combinarlas con aquellas divulgadas en D3.

Con respecto al documento D3 es importante aclarar que es un documento válido para afectar el nivel inventivo de la presente solicitud, ya que es un texto de consulta por los químicos del área de farmacia y es un fiel reflejo de los conocimientos de un técnico medio en el campo de los excipientes más utilizados en el desarrollo de formulaciones farmacéuticas. Ahora, si bien es cierto que no menciona expresamente el compuesto 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-((trans)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona, la relevancia de este texto reside en que contiene las enseñanzas básicas que cualquier persona normalmente versada en la materia conoce con relación a la reformulación de composiciones farmacéuticas, donde se destacan los excipientes que son utilizados para este fin. Para el presente caso, el texto citado revela el uso de la lactosa monohidrato como aglutinante, diluyente o agente de relleno (Págs. 364-345), al igual que el uso del ácido esteárico como agente lubricante en la elaboración de formas farmacéuticas sólidas como tabletas (Pág. 697).

Por lo anterior puede concluirse que resulta obvio combinar las enseñanzas de D1 con D3, con el fin de obtener la formulación reclamada ya que D1 divulga el compuesto 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-((trans)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona el cual puede ser encontrado en formulaciones de tipo sólido como tabletas con excipientes como el ácido esteárico y lactosa (Párr. 0461 y 0.475) y, a su vez, D3 indica también el uso de monohidrato de lactosa y ácido esteárico como excipientes útiles en el desarrollo de formulaciones farmacéuticas sólidas como tabletas. Por lo tanto, para la persona normalmente versada en la materia, enfrentada a proveer una formulación farmacéutica alternativa a la ya disponible en el arte previo, estaría en capacidad de proponer sustituir la lactosa divulgada en D1 por la lactosa monohidrato divulgada en D3, con el fin de obtener la composición aquí reclamada con mejores propiedades tales como de lubricación y de flujo.

En lo relacionado con el nivel inventivo de la materia reclamada en la presente solicitud de patente de invención, se encuentra en la descripción que efectivamente las

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:32925

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/14-134651

formulaciones I a IV no presentan picado, además que las formulaciones V a VIII por la adición de ácido esteárico tampoco lo presentan. A su vez, la recurrente indica que se prefirió el monohidrato de lactosa sobre la lactosa anhidra, sin embargo esto no representa un efecto técnico sorprendente porque ya en D1 se divulgaban composiciones del compuesto 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-((trans)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona con excipientes como el ácido esteárico del cual se conoce su acción lubricante en D3. Por otro lado, la escogencia de monohidrato de lactosa (Fast Flo) en vez de lactosa anhidra tampoco representa un efecto técnico inesperado porque tal como lo afirma la recurrente en la descripción, se conocen sus ventajas en el campo farmacéutico en cuanto a una mayor capacidad de flujo¹. Así las cosas, es obvio para la persona versadamente en la materia escoger el ácido esteárico como lubricante de elección tal como se encuentra divulgado en D1 y, a su vez, incluir lactosa monohidrato en vez de la lactosa anhidra en las formulaciones de D1, puesto que es ampliamente conocida por tener una mayor capacidad de flujo, con el fin de obtener formulaciones como las reclamadas con una lubricación y fluidez mejorada, evitando así su desportilladura, agrietamiento e incluso desmoronamiento. Estos últimos problemas de calidad relacionados por la recurrente, son requisitos mínimos que deben cumplir las formas farmacéuticas sólidas según lo establecido en las normas oficiales (por ejemplo las farmacopeas) con el fin de asegurar su integridad (resistencia al desgaste) durante su producción, envase, manipulación, transporte y posterior almacenamiento.

Así las cosas, los resultados obtenidos por la recurrente, relacionados con la mezcla de ácido esteárico y lactosa monohidrato en formulaciones que comprenden el compuesto 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-((trans)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona, se consideran obvios y deducibles a partir de la combinación de enseñanzas de los documentos D1 con D3 y sus conocimientos comunes de cada uno de los excipientes involucrados.

Frente al estudio llevado a cabo por Bharate et al. (J. Excipients and Food Chem), se aclara a la recurrente que efectivamente estos corresponden a investigaciones a las que se enfrenta una persona medianamente versada en la materia (formulador) en el desarrollo de productos farmacéuticos. Sin embargo estas investigaciones son un trabajo de rutina, en las cuales es de obligatoriedad que el formulador tenga un conocimiento completo de las propiedades fisicoquímicas de las sustancias activas (en este caso el compuesto 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-((trans)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona) e identificar los aspectos que pueden causar problemas previamente, antes de ser formuladas en los productos farmacéuticos. El técnico medio debe tener en cuenta estos conocimientos previos del compuesto con el fin de realizar la cuidadosa selección y control de la calidad de los diversos componentes empleados y sus concentraciones, prestando además la debida consideración a las múltiples variables que pueden influir en el desarrollo y elaboración de una composición con el fin de obtener su desempeño óptimo. Por lo que se puede

¹ Lieberman Helbert, Lashman Leon. Pharmaceutical dosage forms: Tablets volume 1 second Edition. Chapter 4. Marcel Dekker INC. Pág. 205 y 206. Año 1989.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:32925

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/14-134651

concluir que el estudio presentado por la recurrente es lo que normalmente realiza un técnico con conocimientos medios en la preformulación de productos farmacéuticos, con el fin de seleccionar adecuadamente los excipientes que no generen interacciones o inestabilidad al ser mezclados con el ingrediente activo².

De acuerdo con lo anterior, se puede concluir categóricamente que la presente solicitud carece de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de los documentos D1 y D3, ya que los excipientes utilizados en el desarrollo de la composición farmacéutica aquí reclamada son los que comúnmente se utilizan dentro del campo farmacéutico en la elaboración de formas farmacéuticas sólidas. Se reitera a la recurrente que la presente solicitud de patente de invención no representa un avance técnico real comparado con lo previamente comprendido en el estado de la técnica, ya que la sustitución de unos excipientes por otros, de los cuales ya son conocidas ampliamente sus propiedades, no implica altura inventiva alguna, porque son el resultado de aplicar los conocimientos básicos que cualquier técnico medio posee con relación a las etapas de preformulación.

Así las cosas, la selección del monohidrato de lactosa que se incorpora en la presente solicitud de patente de invención y que la hace diferente del estado de la técnica, no representa un efecto técnico inesperado ya que se conocen previamente sus ventajas de fluidez³ en relación con la lactosa anhidra utilizada en las composiciones ya conocidas en D1.

Por lo anteriormente expuesto, se reitera que el objeto de la solicitud en estudio no cumple con los requisitos de patentabilidad legalmente previstos, específicamente el de nivel inventivo y, 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. 82192 del 20 octubre de 2015, por medio de la cual se denegó una patente de invención.

² Lieberman Helbert, Lashman Leon. Pharmaceutical dosage forms: Tablets volume 1 Second Edition Chapter 1 y 2. Marcel Dekker INC. Págs. 47 a 69 y 75 a 127. Año 1989

³ Ibid 1.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:32925

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

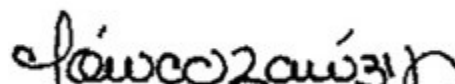
Rad. PCT/14-134651

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a la sociedad solicitante SIGNAL PHARMACEUTICALS, LLC, advirtiéndole que contra ella no procede recurso alguno, por encontrarse agotada la vía gubernativa.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 31 May 2016

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO (E),



MONICA ANDREA RAMÍREZ HINESTROZA

Doctor(a)

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, notificaciones@bc.com.co

Elaboró: Gloria Jacqueline Alfonso Rozo

Revisó: Jesus Fernel Garcia Garcia

Revisó: Yolanda Arias Fajardo

Aprobó: José Luis Londoño Fernández