

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 16739

Ref. Expediente N° 14146892 000010

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

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. 98711 del 18 de diciembre de 2015, la Superintendencia de Industria y Comercio denegó patente de invención a la creación denominada: “MÉTODO PARA ESTABILIZAR UNA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA LÍQUIDA QUE COMPRENDE AL COMPUESTO ÁCIDO 1-[[4-[8-BROMO-2-(2-ISOPROPILCARBAMOIL-TIAZOL-4-IL)-7-METOXI-QUINOLIN-4-ILOXI]-1(R)-2-(CICLOPENTILOXICARBONIL AMINO-3,3-(S)-DIMETIL-BUTIRIL)-PIRROLIDIN-(S)-CARBONIL]-AMINO}-2-(S)-VINIL-CICLOPROPAN-(R)-CARBOXÍLICO”, con fundamento en los artículos 16 y 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, al estimar que la invención en estudio no cumplió con los requisitos de novedad y nivel inventivo.

SEGUNDO: Que mediante escrito radicado en esta Entidad el 05 de febrero de 2016, con el No. 14-146892-00010-0000, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, la sociedad BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH interpuso recurso de reposición contra la citada Resolución, con fundamento en los argumentos que a continuación se sintetizan:

Como primera medida la recurrente presenta, junto al escrito del recurso, un nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 6 reivindicaciones, argumentando que en la reivindicación 1 se especificó que la composición comprende una dosis diaria total entre 120 y 240mg del compuesto de la fórmula (1) y que en la reivindicación 4 también se especifica que el método controla el nivel del producto de degradación en una composición farmacéutica líquida que comprende una dosis diaria total ente 120 mg y 240 mg del compuesto de la fórmula (1). También indica que la modificación efectuada cumple a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que esta no implica una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud original.

Con respecto a la novedad la composición reclamada en la presente solicitud de patente de invención, la recurrente señala que *“D1 no especifica que las composiciones contengan un producto de degradación X en una cantidad menor a 400 µg. Adicionalmente, D1 no menciona que la una dosis diaria total del compuesto de fórmula (I) se encuentre entre 120 mg y 240 mg ni tampoco las propiedades de los ítems (a), (b) y (c). Es decir, que el arte previo citado por el Despacho no contiene todas las características estructurales esenciales de la presente invención”*.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 16739

Ref. Expediente N° 14146892 000010

Adicionalmente, la recurrente indica que para tener clara la materia reclamada y en vista del arte previo citado, es conveniente realizar nuevamente el análisis de nivel inventivo teniendo en cuenta la metodología problema-solución como se describe a continuación:

A. Identificar el estado de la técnica cercano a la invención reivindicada

“Para el presente caso, difiero respetuosamente de la opinión del Despacho, en tanto D2 no puede ser considerado como el arte previo más cercano, ya que D2 divulga inhibidores de la serina proteasa de Fórmula (1) y composiciones de los mismos, sin embargo, D2 no divulga composiciones estables que sean libres de agua. Por lo tanto, para el presente caso, D1 es el arte previo más cercano en tanto éste divulga composiciones farmacéuticas que comprenden un inhibidor de la serina proteasa junto con uno o más lípidos y surfactantes farmacéuticamente aceptables (Resumen). Además, D1 menciona, tal y como lo menciona el Despacho, el compuesto de fórmula (1) de la presente invención en el párrafo [0002]”.

B. Determinar la diferencia entre la invención y el estado de la técnica más cercano

“La diferencia entre la presente invención y D1 radica en que la anterioridad no enseña el medio básico como una modalidad preferida, así como la importancia del contenido menor al 3% de agua en la composición”.

C. Definir el efecto técnico causado y atribuible al elemento diferencial

“(…) El efecto técnico derivado de la diferencia anteriormente mencionada se puede observar en los resultados demostrados, en donde la adición de un agente alcalinizante para controlar el nivel de producto de degradación de la solución oral resulta en una estabilidad mejorada. Particularmente, la siguiente tabla proporciona resultados de la estabilidad en almacenamiento (nivel del compuesto X) en diversas condiciones para dos formulaciones de solución oral, una que no tiene agente alcalinizante añadido (F248) y otra que tiene un agente alcalinizante añadido (F383; que contiene Tris). Los resultados demuestran que la adición de un agente alcalinizante da como resultado un nivel reducido de producto de degradación formado después de 12 meses de almacenamiento (página 17, Capítulo Descriptivo) (...). Adicionalmente, las Figuras 1 y 2 demuestran el efecto que tiene la humedad sobre la degradación del compuesto de fórmula (1) y cómo la degradación de éste, es decir, la formación del compuesto (X) se ve drásticamente disminuida cuando el contenido de agua es menor al 3% (...) Por otra parte, la Figura 6 muestra la estabilidad del compuesto X durante un periodo de 24 meses en condiciones refrigeradas (4-5 °C) para 120 mg de cápsulas de compuesto (1). Es de suma importancia resaltar que este no presenta una cantidad mayor a los 2 ppm del compuesto X (...) Es decir, tal y como se desprende de los resultados experimentales de estabilidad, se puede concluir que el hecho de remover el agua y agregar un agente alcalinizante le confiere a la composición una sorprendente e inesperada estabilidad (...)”.

D. Deducir el problema técnico a solucionar

“Teniendo en cuenta las divulgaciones de D2, tal y como mencioné en el ítem A del presente método problema-solución, el problema técnico establecido por el Despacho en su resolución negatoria no resulta conveniente, ya que la persona medianamente versada en la materia no

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 16739

Ref. Expediente N° 14146892 000010

habría usado dicho documento como punto de partida para desarrollar las composiciones de la presente invención. Es decir. D2 no presenta ni exhibe los mismos problemas, o siquiera similares, a los que se resuelven con la presente invención. Por consiguiente, no resulta pertinente plantear el problema técnico a resolver a partir de D2.

Con base en todo lo anterior, el problema técnico que pretende resolver la presente invención puede formularse como la necesidad de formulaciones líquidas que comprenden un compuesto de fórmula (1) estable que no permita altos niveles del compuesto X”.

E. Evaluar si la invención reivindicada, partiendo del estado de la técnica cercano y del problema técnico objetivo, habría sido obvia para la persona medianamente versada en la materia

“(…) D1 no comprende las divulgaciones ni enseñanzas suficientes para desarrollar la formulación de la presente invención. Así las cosas, me permito señalar que a pesar de que D1 enseña en el párrafo [0074] que la humedad es de ser removida para reducir la degradación hidrolítica del compuestos de fórmula (1), dicho documento no enseña que un medio básico en la formulación pueda ser usado (...) el objetivo de la invención es una cantidad disminuida del compuesto (X) (producto de la degradación hidrolítica del compuesto de fórmula (1)). Así las cosas, resulta completamente sorprendente e inesperado que la adición de un agente alcalinizante mejora la estabilidad del compuesto en formulación, tal y como se demostró en el ítem C del método problema solución aquí desarrollado. (...) Así las cosas, D2 enseña inhibidores de la serina proteasa de Fórmula I, en particular. HCV NS3-NS4-A, composiciones y métodos de tratamiento. D2 divulga, en efecto, un compuesto similar de fórmula (1) de la presente invención (compuesto 27). No obstante, D2 no enseña composiciones que comprenden dicho compuesto ni un método sobre cómo prepararlas (...) Es más, se puede concluir que D2 no es arte previo relevante en el momento de evaluar el nivel inventivo de la presente invención tal y como se define en la Reivindicación 4 en tanto dicha anterioridad, debido a que: i) no divulga siquiera una composición que comprende un compuesto de fórmula (1), y ii) no menciona un método para producir una composición comparable con la actualmente reclamada”.

La recurrente señala que el análisis realizado por el Despacho se encuentra enmarcado dentro de lo que en el ámbito de patentes se conoce como “análisis hindsight o retrospectiva” toda vez que la materia reclamada no puede considerarse obvia a partir de las enseñanzas de los documentos del arte previo citados.

Considera importante señalar que “la Autoridad de Búsqueda Internacional en su opinión escrita emitida el 28 de julio de 2014, en la cual se reconoce la novedad y el nivel inventivo frente a D1 de las composiciones que tienen un pH interno mayor a 7, tal como lo describe la presente invención. En este sentido considero que la presente invención cumple con el requisito de novedad y nivel inventivo (...)”.

Finalmente la recurrente concluye que “(...) según la aproximación problema-solución utilizada anteriormente, la presente invención es inventiva a la luz del arte previo citado, pues siguiendo las enseñanzas de D1 y D2, la persona medianamente versada en la materia no obtendría el método reclamado, ni podría esperar que al obtener los resultados de estabilidad tal y como

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 16739

Ref. Expediente N° 14146892 000010

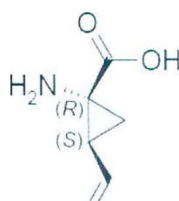
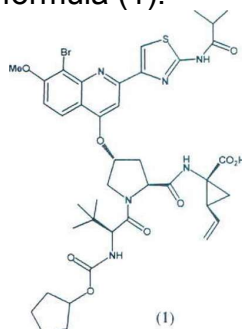
se demuestran en el Capítulo Descriptivo y mostrados en detalle en el ítem C del presente método problema solución”.

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 allegado con el presente recurso, 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.

De acuerdo con lo anterior, la nueva reivindicación 1 se encuentra referida a:

1. Una composición farmacéutica líquida que comprende una dosis diaria total entre 120 mg y 240 mg del compuesto de la fórmula (1):



donde la cantidad de degradación del compuesto X en la composición está por debajo de un nivel de 400 ug; y en donde la composición tiene una o varias de las siguientes propiedades:

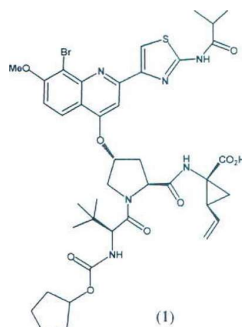
- a) un contenido de agua inferior al 3,0% p/p; o
- b) una temperatura interna de entre 2 y 8 grados Celsius; y
- c) un pH interno mayor de 7.

Contrario a las afirmaciones de la recurrente, D1 sí afecta la novedad de la nueva reivindicación 1, ya que esta anterioridad divulga una composición oral líquida que comprende:

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 16739

Ref. Expediente N° 14146892 000010



- un compuesto de fórmula (1) (Pág. 1, párr. [0002], pág. 6 ejemplo 1).
- en donde al activo se encuentra en una cantidad de 120 mg (ver pág. 6, ejemplo 1).
- con un contenido de agua preferiblemente no mayor al 3% p/p (Pág. 5, párr. [0075]).

Es pertinente aclarar que si bien el documento D1 no indica que las composiciones allí divulgadas contienen un producto de degradación X en una cantidad menor a 400 µg, la determinación de este y su cantidad no corresponde a una característica técnica esencial de la composición. A una composición que contenga cualquier ingrediente activo, no se le reestablece la novedad por el simple hecho de haberle encontrado menos cantidad de productos de degradación.

Adicionalmente, hablar de una “*temperatura interna de entre 2 y 8 grados Celsius*” tampoco corresponde a una característica técnica esencial que define una composición. Esta temperatura tal como se puede observar en la página 4, lín. 29 y 30 numeral (b), corresponde a las condiciones de almacenamiento a las que es sometida la composición farmacéutica líquida reclamada.

En lo relacionado con el pH esta Oficina reitera que no corresponde a una característica técnica esencial que defina la composición líquida reclamada, ya que corresponde a un resultado a alcanzar dado por los componentes que hacen parte de la composición.

En estos términos se recuerda que una composición se define por sus ingredientes activos, auxiliares de formulación y/o sus proporciones, y no por sus productos de degradación, ni por sus condiciones de almacenamiento, como tampoco por el pH que presenta.

Así las cosas, la reivindicación 1 y sus dependientes carecen de novedad frente al documento D1 de acuerdo a lo expuesto anteriormente.

Ahora bien, para la evaluación del nivel inventivo para las nuevas reivindicaciones 4 a 6 y teniendo en cuenta la metodología problema-solución desarrollada por la recurrente se encuentra que:

A. Identificar el estado de la técnica cercano a la invención reivindicada

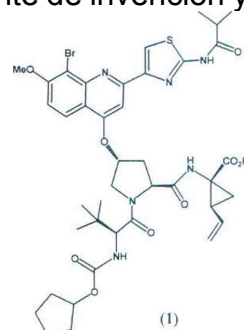
Analizando detenidamente los argumentos de la recurrente, esta Oficina encuentra que efectivamente el documento D2 no corresponde al estado de la técnica más cercano a la invención ya que no divulga el compuesto de fórmula (I) y composiciones que lo comprendan. Así las cosas, retomando el análisis trasladado en el Oficio No. 5450 notificado por fijación en

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Resolución N° 16739

Ref. Expediente N° 14146892 000010

lista el 26 de mayo de 2015, esta Oficina considera que el documento D1 es el documento más cercano a la materia reclamada en la presente solicitud de patente de invención ya que divulga



composiciones que comprenden el compuesto de fórmula (1) : en las cuales el activo se encuentra en una cantidad de 120 mg, el contenido de agua es inferior al 3,0% p/p (Pág. 1, párr. [0002]; pág. 6, ejemplo 1; Pág. 5 Párr. [0075]).

La citada anterioridad también enseña un método para garantizar la estabilidad del ingrediente activo el cual consiste en: a) Secar la composición usando un proceso de secado apropiado para evitar cualquier precipitación y degradación hidrolítica de la sustancia farmacéutica y el reblandecimiento excesivo de la cápsula, en donde las cápsulas de gelatina blanda no deben comprender preferiblemente más del 3%; b) almacenar las composiciones que comprenden el compuesto de fórmula (1) en condiciones de refrigeración, con el fin de garantizar su estabilidad debido a que la solubilidad de las sales del compuesto (1) aumenta a bajas temperaturas evitando así su precipitación; c) adicionar un agente alcalinizante que incluye TRIS y meglumina, con el fin de reducir la reticulación de cápsulas de gelatina para estabilizar la composición y favorecer su liberación (Pág. 4. Párr. [0042]-[0043]; pág. 5 [párr. 0074]-[0075]. También se indica que la composición incluye un sistema de liberación de drogas autoemulsificado para mantener estable la formulación (pág. 5-6, párr. [0079]).

B. Determinar la diferencia entre la invención y el estado de la técnica más cercano

De acuerdo con lo expuesto en el numeral anterior, la diferencia establecida entre la materia reclamada en la presente solicitud de patente de invención, definida en la nueva reivindicación 4, y D1 consiste en que el método reclamado cuando la composición farmacéutica líquida debe contener agua, primero se prepara una premezcla de formulación que comprende el compuesto (1) o sus sales y excipientes de base no acuosa, y luego se prepara una segunda premezcla de formulación que comprende agua como excipiente, y finalmente combinar las dos premezclas para preparar la composición final, mientras que el método divulgado en D1 consiste en mezclar los componentes líquidos entre sí, opcionalmente calentando la mezcla obtenida si es necesario, añadir el compuesto de fórmula (1) a la mezcla resultante y mezclar adicionalmente hasta que se solubiliza todo el compuesto de fórmula (1). Es decir en D1 no existe separación del compuesto de fórmula (1) del solvente acuoso.

C. Definir el efecto técnico causado y atribuible al elemento diferencial

La recurrente indica que en la descripción de la presente solicitud de patente de invención se proporcionan datos experimentales en los que se reportan resultados de estabilidad en donde se pueden evidenciar que:

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 16739

Ref. Expediente N° 14146892 000010

- La adición de alcalinizante resulta en una mejora de la estabilidad del producto en un almacenamiento por 12 meses formado después de doce meses de almacenamiento (pág. 17, tabla en la descripción de la solicitud), lo cual representa un efecto técnico sorprendente e inesperado.
- Cuando el contenido de agua es menor al 3% se reduce drásticamente la degradación del compuesto de fórmula (1). Para demostrar lo anterior, se remite a las figuras 1 y 2 de la descripción.
- A condiciones de refrigeración (entre 4-5° C) para cápsulas que comprenden el compuesto de fórmula (1), se reduce notablemente la degradación del compuesto de fórmula (1), aumentando así la estabilidad de la composición (figura 6).
- Además, se presenta una tabla en donde se proporcionan datos que son obtenidos de formulaciones que son sometidas a diferentes condiciones de almacenamiento en donde la primera es una formulación lista para usar que no tiene el método de control aplicado y la otra, un concentrado para reconstituir en donde el compuesto (1) se disuelve en un sistema de base no acuosa (primera premezcla de formulación) para ser reconstituida posteriormente. A partir de los resultados obtenidos concluye que la premezcla preparada para reconstituir de acuerdo a la presente invención de patente de invención es más estable que aquella que se encuentra lista para usar.

Sin embargo, tal como se ha explicado anteriormente, el documento D1 claramente indica la adición de un alcalinizante como el TRIS y meglumina elevan el pH aparente de la formulación de relleno con el fin de estabilizar y favorecer la liberación de la formulación (pág. 4, párr [0042]-[0043]. También señala, que durante el proceso de encapsulación de relleno con cápsulas de gelatina blanda, grandes cantidades de humedad pueden migrar al interior de la formulación de relleno desde las cintas de gelatinas húmedas. Es importante retirar todo el exceso de humedad de la composición de relleno usando un proceso de secado apropiado para evitar cualquier precipitación y degradación hidrolítica de la sustancia farmacéutica y el reblandecimiento excesivo de la cápsula, por lo que el contenido de agua debe ser preferiblemente menor del 3% (pág.5, párr. [0074]. Adicionalmente, D1 recalca la importancia de mantener las formulaciones que comprenden el compuesto de fórmula (1) bajo condiciones de almacenamiento en frío (refrigeración) con el fin de que la solubilidad del ingrediente activo aumente (disminuye la precipitación) y así mejorar la estabilidad del producto farmacéutico.

Así las cosas, el adicionar un alcalinizante, controlar la humedad por debajo del 3% p/p y mantener las composiciones del compuesto de fórmula (1) en condiciones de refrigeración (de 2° a 8° C), con el fin de mejorar su estabilidad claramente, ya se encontraba divulgado en el documento D1.

D. Deducir el problema técnico a solucionar

De acuerdo con lo expuesto anteriormente, el problema técnico objetivo que pretende resolver la presente solicitud de patente de invención consiste en ¿Cómo proporcionar una composición estable alternativa que comprenda al compuesto de fórmula (1) a partir de las enseñanzas brindadas por el documento D1?

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 16739

Ref. Expediente N° 14146892 000010

E. Evaluar si la invención reivindicada, partiendo del estado de la técnica cercano y del problema técnico objetivo, habría sido obvia para la persona medianamente versada en la materia

Ahora bien, en la descripción de la presente solicitud de patente se hace referencia al desarrollo de una composición del compuesto de fórmula (1) que consiste en dos soluciones diseñadas para ser mezcladas (Kits para reconstitución) en las que se prepara una primera formulación concentrada no acuosa (“primera mezcla de preformulación”) que comprende solo el compuesto de fórmula (1) o sus sales y excipientes de base no acuosa, junto con una segunda premezcla de formulación acuosa (la “segunda premezcla de formulación”) que comprende agua como excipiente. La primera y la segunda premezcla de formulación luego se combinan para preparar la formulación final antes de que la use el paciente.

Por su parte D2, divulga composiciones estables que comprenden compuestos tripéptidos inhibidores de la serina proteasa útiles en el tratamiento de la hepatitis C (compuesto 27) estructuralmente cercanos al compuesto (1) divulgado en D1, en forma de kits los cuales permiten almacenar la composición antes y después de mezclar para su uso (Pág. 18, líneas 28-33; Pág. 19, Líneas 1-25; Pág. 29, Líneas 11-15 y 31-33; Pág. 30, líneas 1-2 y Pág. 59, Reiv. 4).

Teniendo en cuenta que en D1 ya se conoce que la cantidad de agua que deben contener las formulaciones que comprenden el compuesto (1) debe ser inferior al 3% p/p para garantizar su estabilidad, la persona medianamente versada en la materia tendría la suficiente sugerencia-motivación para desarrollar un kit en el cual en un container comprenda el ingrediente activo y en el otro el medio acuoso, con el fin de garantizar que dicha molécula sea más estable por largos periodos de tiempo a condiciones de temperatura y humedad establecidos al no encontrarse en contacto con el medio acuoso.

Con respecto al argumento de la recurrente en cuanto a la presunta retrospectividad del examen no resulta pertinente porque pasa por alto que los documentos citados en el trámite fueron publicados con anticipación a la fecha de prioridad reivindicada, pertenecen al mismo campo técnico de la invención: formulaciones farmacéuticas que comprenden al compuesto (1) en las cuales la cantidad de agua debe ser ajustada a concentraciones inferiores al 3% para asegurar su estabilidad (D1) y el uso de kits farmacéuticos que comprenden compuestos tripéptidos inhibidores de la serina proteasa útiles en el tratamiento de la hepatitis C, los cuales permiten almacenar la composición antes y después mezclar para su uso (Divulgado en D2), documentos que en su conjunto, como ha sido demostrado, sí permiten derivar de manera obvia el método reivindicado en las cláusulas 4 a 6 en la presente solicitud de patente de invención.

Finalmente, en cuanto a la opinión de la Autoridad de Búsqueda Internacional en la cual se reconoce la novedad y el nivel inventivo frente a D1 de las composiciones que tienen un pH interno mayor a 7, cabe indicar que imperan en materia de patentes los principios de territorialidad, autonomía e independencia, siendo cada país autónomo e independiente al momento de conceder o denegar un privilegio de patente de invención, en virtud de sus propios análisis, exámenes de patentabilidad, el caso particular y normatividad aplicable. Por lo que se concluye, que la decisión de otorgar el derecho de patente de una solicitud en un país respecto

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 16739

Ref. Expediente N° 14146892 000010

a una invención determinada, no obliga a ningún otro país a conceder una patente para la misma invención, más aun, cuando esta Oficina logró demostrar la falta de novedad para las reivindicaciones 1 a 3 y la falta de altura inventiva de las reivindicaciones 4 a 6 del capítulo reivindicatorio allegado al recurso, frente a las enseñanzas de los documentos D1 y D2.

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. 98711 del 18 de diciembre de 2015, por medio de la cual se denegó una patente de invención.

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

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los 5 de abril de 2017



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO
Superintendente de Industria y Comercio