

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 69339

Ref. Expediente N° 14098041

Por la cual se deniega una Patente de Invención

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 7 de mayo de 2014, con el N° 14098041, por OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “TABLETA QUE CONTIENE 7-[4-(4-BENZO[B]TIOFEN-4-IL-PIPERAZIN-1-IL)BUTOXI]-1H-QUINOLIN-2-ONA O UNA DE SUS SALES CON MEJORADA BIODISPONIBILIDAD Y ESTABILIDAD”, que corresponde a la solicitud internacional PCT/JP2012/076415 del 12 de octubre de 2012.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 695 el 20 de mayo de 2014, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 1753, notificado por fijación en lista el 19 de febrero de 2018, se requirió al 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 el solicitante mediante escrito radicado bajo el N° 14098041 el 29 de junio de 2018 respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó nuevas reivindicaciones 1 a 3 que reemplazan las originalmente presentadas, atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo. Se aceptó este capítulo reivindicatorio modificado, 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 N° 69339

Ref. Expediente N° 14098041

SEXTO: Que las reivindicaciones 1 a 3 contenidas en el radicado 14098041 el 29 de junio de 2018 no cumplen los requisitos indicados. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

Objeto de la invención

El problema técnico se refiere a la necesidad de una tableta que contenga brexpiprazol como ingrediente activo y presente excelente capacidad de desintegración, estabilidad en almacenamiento y fotoestabilidad.

Para solucionar este problema la solicitud proporciona una tableta que contiene aglutinante, desintegrante, lubricante y recubrimiento.

Determinación del estado de la técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de la cual se invoca prioridad, es decir el 14 de octubre de 2011.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de la solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D2	US 20100179322	"Piperazine-substituted benzothiophenes for treatment of mental disorders"	15 de julio de 2010
D4	Aulton	"Pharmaceutics. The Science of Dosaje Form Design"	1988

D2¹ enseña el compuesto brexpiprazol, entre otros, el cual tiene un amplio espectro de tratamiento de trastornos mentales, que incluye trastornos del sistema nervioso central, sin efectos secundarios y alta seguridad (resumen).

D4² da a conocer las tabletas que contienen diversos compuestos activos (Pág 250), excipientes tales como la lactosa y celulosa microcristalina (Págs 250 y 303), aglutinantes (Pág 134 y 136), desintegrantes como la crosscarmelosa sódica (Pág

¹https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20100715&CC=US&NR=2010179322A1&KC=A1

²Aulton. "Pharmaceutics. The Science of Dosaje Form Design". 1988



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 69339

Ref. Expediente N° 14098041

136), lubricantes como el estearato de Magnesio (Pág 136), recubrimientos que contienen colorantes permitidos tales como óxido de hierro y óxido de titanio (Págs 249, 443, 444) y pueden contener plastificantes como PEG u otros, como ésteres orgánicos, aceites o glicéridos (Pág 444).

Examen de Nivel Inventivo (Art 18, D486)

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.”*

La reivindicación 1 consiste en: *“Una tableta que contiene 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoxi]-1H-quinolin-2-ona o una de sus sales como ingrediente activo, un excipiente (a), un aglutinante (b), un desintegrante (c) y un lubricante (d), una capa de revestimiento... no contiene polietilenglicol”* (Pág 1 del Radicado 14098041 del 29 de junio de 2018).

D2, considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, enseña el compuesto brexpiprazol, entre otros, el cual presenta un amplio espectro en el tratamiento de trastornos mentales, que incluye trastornos del sistema nervioso central, sin efectos secundarios y alta seguridad (resumen). D2 enseña una tableta (Párrs 0556 y 0557) que contiene Brexpiprazol (Párrs 0556 y 0557), excipientes como almidón de maíz y celulosa microcristalina (Párrs 0556 y 0557), lubricantes como estearato de Magnesio (Párrs 0556 y 0557) y recubrimiento (Párrs 0556 y 0557) con PEG (Párrs 0556 y 0557).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1, y las tabletas divulgadas en D2 consiste en que contiene aglutinante, desintegrantes, colorantes.

No hay evidencia de que el incluir específicamente aglutinante, desintegrantes, colorantes proporcione una tableta con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba la de D2. Esto, porque:

En la descripción se presenta, según la Tabla 2, que:

Las tabletas de los ejemplos 1-1 (que contienen HPC de baja sustitución al 10%) y 1-3 (que contienen carboximetilalmidón de sodio al 5%), tienen una buena capacidad de desintegración (poco más de un minuto).

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

Resolución N° 69339

Ref. Expediente N° 14098041

Comparación con el estado de la técnica

Características esenciales	D2	D4
Tableta	Tableta (Párrs 0556 y 0557)	Tableta (Pág 250)
Brexpiprazol	Brexpiprazol (Párrs 0556 y 0557)	Compuestos activos (Pág 250)
Excipiente Lactosa, almidón de maíz y celulosa microcristalina	Excipiente Lactosa, almidón de maíz y celulosa microcristalina (Párrs 0556 y 0557)	Excipiente Lactosa y celulosa microcristalina (Págs 250 y 303)
Aglutinante HPC	---	Aglutinante (Págs 134 y 136)
Desintegrante HPC de baja sustitución, crosscarmelosa sódica o carboximetilalmidón de sodio	---	Desintegrante crosscarmelosa sódica (Pág 136)
Lubricante Estearato de Mg	Lubricante Estearato de Mg (Párrs 0556 y 0557)	Lubricante Estearato de Mg (Pág 136)
Recubrimiento Colorante óxido de hierro y óxido de titanio 0,1 a 50%	Recubrimiento (Párrs 0556 y 0557)	Recubrimiento Colorante óxido de hierro y óxido de titanio (Págs 249, 443, 4444)
Sin PEG	Con PEG (Párrs 0556 y 0557)	Con o Sin PEG (Pág 444)

Las tabletas del ejemplo 1-2 (que contienen Crosscarmelosa al 5%), también tienen una buena capacidad de desintegración (poco más de dos minutos). Aunque 1-3 se desintegra de manera ligeramente más rápida que 1-1 porque contiene carboximetil-almidón de sodio al 5%.

Estos datos de tiempo de desintegración no son evidencia de algún efecto sorprendente sino que tan sólo muestran la variabilidad esperada, dada por cada uno de los diferentes desintegrantes ensayados.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 69339

Ref. Expediente N° 14098041

También se muestra que las tabletas que no fueron recubiertas presentaron coloración amarilla después de ser irradiadas con luz (Pág 26).

Estos datos no se consideran sorprendentes, dado que el recubrimiento en sí y los colorantes tienden a ser químicamente más estables frente a la luz, proporcionan más opacidad y cubrimiento del polvo, optimizan la impermeabilidad de la película frente al vapor de agua (D2, Pág 444).

Según la Tabla 8, bajo condiciones extremas y al cabo de 3 meses se observó, en promedio, que:

- (a) las tabletas no recubiertas presentaron 1,0 % de impurezas;
- (b) las tabletas recubiertas que no contenían PEG presentaron 1,1 % de impurezas y
- (c) las tabletas recubiertas que contenían PEG presentaron 1,7 % de impurezas.

Según la misma Tabla, bajo condiciones extremas y al cabo de 6 meses se observó que, en promedio:

- (a) las tabletas no recubiertas presentaron 1,1 % de impurezas;
- (b) las tabletas recubiertas que no contenían PEG presentaron, bajo condiciones extremas 1,5 % de impurezas y
- (c) las tabletas recubiertas que contenían PEG presentaron 2,1 % de impurezas.

De manera que el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo modificar la tableta conocida en D2 para proporcionar otra tableta alternativa y un grado de impurezas ligeramente menor.

D4 da a conocer las tabletas que contienen diversos compuestos activos (Pág 250), excipientes tales como la lactosa y celulosa microcristalina (Págs 250 y 303), aglutinantes (Pág 134 y 136), desintegrantes como la crosscarmelosa sódica (Pág 136), lubricantes como el estearato de Magnesio (Pág 136), recubrimientos que contienen colorantes permitidos tales como óxido de hierro y óxido de titanio (Págs 249, 443, 444) y pueden contener plastificantes como PEG u otros, como ésteres orgánicos, aceites o glicéridos (Pág 444).

Por lo tanto, la persona normalmente versada en la materia incluiría de manera obvia, aglutinante, desintegrantes, colorantes tal como enseña D4, en las tabletas que se conocen en D2, logrando así una tableta como la que se reivindica.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 69339

Ref. Expediente N° 14098041

Los excipientes mencionados, es decir los aglutinantes, desintegrantes, colorantes estaban al alcance de la persona versada en la materia que formula las tabletas, por lo cual, y ante la ausencia de algún efecto técnico inesperado, se considera que el objeto de la reivindicación 1 es obvio.

Ahora bien, respecto al menor nivel de impurezas (del grado de décimas de porcentaje, al cabo de 6 meses), se aclara que, dado que el estado de la técnica, en su generalidad, enseña a la persona versada que el recubrimiento (Hipromelosa®, Methocel® o HPMC) puede ser formulado en sistemas solventes orgánicos, hidroalcohólicos o acuosos y cada sistema solvente tiene un impacto específico sobre el proceso de recubrimiento³, impacto que el formulador, como parte de su labor diaria, va verificando; y dado que la persona versada sabe y entiende que el Methocel® puede usarse con o sin plastificante para formar una capa protectora sobre el núcleo de la tableta; se considera que los resultados mencionados no son sorprendentes, sino que son el resultado obvio de los ensayos de formulación, que son obligatorios para asegurar que el producto que se desea comercializar será estable en la vida de anaquel, por lo menos durante 6 meses.

Además, adicionar PEG al recubrimiento de HPMC, es tan solo una opción que la persona versada puede o no realizar, según sus conocimientos normales, de acuerdo con las necesidades de formulación; dado que se opta por ella en aquellas ocasiones en que se requiera que la película sea altamente flexible⁴.

En conclusión, la reivindicación 1 de la solicitud se considera obvia y, en consecuencia, no tiene nivel inventivo.

Dado que las reivindicaciones dependientes 2 y 3 no presentan alguna característica adicional que conceda nivel inventivo al objeto de la reivindicación independiente, se considera que tampoco tienen nivel inventivo.

El solicitante argumenta que *“En cuanto a la irradiación con luz, en los Ejemplos 3-5 y 3-7 (tabletas recubiertas que no contienen PEG), en comparación con el Ejemplo 3-1 (tabletas no recubiertas) y los Ejemplos 3-4 y 3-6 (tabletas recubiertas que contienen PEG), se muestra que el contenido de impurezas es significativamente menor.”* Agrega que *“Ni D2 ni D4 revelan el efecto de suprimir el aumento en el contenido de impurezas*

³<https://www.dow.com/en-us/products/methocelpremium>

⁴Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. USP Hypromellose. Pharmacoat. Film coating material and binder. Pág 7. 2005.
<http://www.metolose.jp/e> <http://www.elementoorganika.ru/files/pharmacoat.pdf>



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 69339

Ref. Expediente N° 14098041

incluso después de la irradiación de luz empleando las características de la presente invención, es decir, una tableta que comprende una capa de revestimiento que contiene óxido de hierro y óxido de titanio y que no contiene polietilenglicol. Por el contrario, en los Ejemplos de D2 se usa polietilenglicol en la capa de revestimiento de la tableta (párrafo [0557]).” Y concluye que “Por lo tanto, está claro que la presente invención logra un resultado inesperado y sorprendente a la luz del arte previo citado.”

Es oportuno aclarar que, contrario a lo afirmado por el solicitante, evitar el aumento de impurezas mediante la aplicación a la tableta de un recubrimiento, está tan alcance de la persona versada, que en los libros de texto relacionados con esta materia se explica que una de las principales razones para recubrir tabletas es que los ingredientes pueden necesitar protección contra el medio ambiente, especialmente la luz y la humedad⁵ (pág 441), y, en consecuencia, evitar que estos factores alteren los componentes y provoquen la formación de impurezas; es decir que el resultado argumentado no es sorprendente y la tableta objeto de la solicitud no tiene nivel inventivo.

El solicitante sostiene que “Los argumentos en los que se basa el Examinador muestran lo que podría llamarse un análisis en retrospectiva o “análisis hindsight” porque aunque D4 menciona múltiples excipientes opcionales para incluir en tabletas, no hay ninguna enseñanza específica en D4 que motive a la persona del oficio normalmente versada en la materia a incluir hidroxipropil celulosa; un desintegrante que sea al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en hidroxipropil celulosa de baja sustitución, croscarmelosa sódica, y carboximetil almidón de sodio; y un colorante en la capa de revestimiento que contenga un óxido de hierro y óxido de titanio.”

Esta Oficina aclara que no es así. Porque el aglutinante, el desintegrante y los colorantes mencionados son componentes normalmente utilizados en la fabricación de tabletas, como se enseña en D4 que menciona que las tabletas contienen diversos compuestos activos (Pág 250), excipientes tales como la lactosa y celulosa microcristalina (Págs 250 y 303), aglutinantes (Pág 134 y 136), desintegrantes como la croscarmelosa sódica (Pág 136), lubricantes como el estearato de Magnesio (Pág 136), recubrimientos que contienen colorantes permitidos tales como óxido de hierro y óxido de titanio (Págs 249, 443, 444) y pueden contener plastificantes como PEG u otros, como ésteres orgánicos, aceites o glicéridos (Pág 444). Este examen no tiene elementos de retrospectiva porque los documentos tienen fecha previa la fecha de prioridad reivindicada, sugieren el objeto de la solicitud y este no presenta algún resultado que pueda ser considerado sorprendente, por lo cual no tiene nivel inventivo.

⁵Aulton, M. E. Pharmaceuticals. The Science of Dosage Form Design. 2da ed. 2002.



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 69339

Ref. Expediente N° 14098041

El solicitante afirma que *“aunque D4 menciona algunos aglutinantes y desintegrantes, D4 no revela ninguna de las características esenciales reivindicadas ni hay ninguna enseñanza particular en D2 que motive la persona del oficio normalmente versada en la materia a realizar las modificaciones particulares. En otras palabras, el Examinador combinó las características estructurales mostradas anteriormente de D2 y D4, sin considerar las enseñanzas específicas de dicho arte previo y las diferencias con la presente invención. Las objeciones del Examinador intentan encontrar las características esenciales de la invención reivindicada en porciones dispersas del arte previo, como un rompecabezas.”*.

Esta Oficina observa que contrario a lo afirmado por el solicitante, D4 enseña que los aglutinantes y desintegrantes son componentes normalmente utilizados para formar la tableta porque sin aglutinante no había cohesión y la tableta se desintegraría y solo quedaría un polvillo informe; y sin desintegrante no se partiría no se disolvería después de que el paciente la tome, de forma que no se absorbería el compuesto activo. De manera que estas, junto con los colorants, son características normales de las tabletas; y esto lo confirma la ausencia de algún efecto técnico sorprendente.

El solicitante sostiene que *“la Guía de la SIC establece que las invenciones carecen de nivel inventivo cuando “(...) en el estado de la técnica en su conjunto hay un segundo documento que contiene una enseñanza que indicaría (no sólo que podría indicar, sino que indicaría) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada, sin realizar una actividad inventiva”*. Y agrega que *“es evidente que las características técnicas esenciales de la invención no se podían prever a partir de las enseñanzas del arte previo citado por el Examinador sin llevar a cabo actividad inventiva”*

Esta Oficina reitera que D4 enseña a la persona versada en la materia el incluir los conocidos excipientes aglutinante, desintegrante, colorantes para modificar la tableta conocida en D2 y proporcionar de esta forma otra tableta alternativa. Por lo cual el objeto de la solicitud no tiene nivel inventivo.

Referente al menor contenido de impurezas esta Oficina reitera que en la descripción se muestra que las tabletas que no fueron recubiertas presentaron coloración amarilla después de ser irradiadas con luz (Pág 26). Estos datos no se consideran sorprendentes, dado que el estado de la técnica enseña que el recubrimiento en sí y los colorantes tienden a ser químicamente más estables frente a la luz, proporcionan



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 69339

Ref. Expediente N° 14098041

más opacidad y cubrimiento del polvo, optimizan la impermeabilidad de la película frente al vapor de agua (D2, Pág 444).

Además, según la Tabla 8, bajo condiciones extremas y al cabo de 3 meses se observó, en promedio, que:

- (a) las tabletas no recubiertas presentaron 1,0 % de impurezas;
- (b) las tabletas recubiertas que no contenían PEG presentaron 1,1 % de impurezas y
- (c) las tabletas recubiertas que contenían PEG presentaron 1,7 % de impurezas.

Y según la misma Tabla, bajo condiciones extremas y al cabo de 6 meses se observó que, en promedio:

- (a) las tabletas no recubiertas presentaron 1,1 % de impurezas;
- (b) las tabletas recubiertas que no contenían PEG presentaron, bajo condiciones extremas 1,5 % de impurezas y
- (c) las tabletas recubiertas que contenían PEG presentaron 2,1 % de impurezas.

Por lo tanto, respecto al menor nivel de impurezas, que es tan solo del grado de décimas de porcentaje, al cabo de 6 meses, esta Oficina reitera que, dado que el estado de la técnica, en su generalidad, enseña a la persona versada que el recubrimiento (Hipromelosa®, Methocel® o HPMC) puede ser formulado en sistemas solventes orgánicos, hidroalcohólicos o acuosos y cada sistema solvente tiene un impacto específico sobre el proceso de recubrimiento⁶, impacto que el formulador, como parte de su labor diaria, va verificando; y dado que la persona versada sabe y entiende que el Methocel® puede usarse con o sin plastificante para formar una capa protectora sobre el núcleo de la tableta; se considera que los resultados de nivel de impurezas no son sorprendentes, sino que son el resultado obvio de los ensayos de formulación, que son obligatorios para asegurar que el producto que se desea comercializar será estable en la vida de anaquel, por lo menos durante 6 meses. Por tanto el objeto de la solicitud no tiene nivel inventivo.

SÉPTIMO: Que el solicitante en el escrito radicado bajo el N° 14098041 del 7 de mayo de 2014 presentó el título: “TABLETA QUE CONTIENE 7-[4-(4-BENZO[B]TIOFEN-4-IL-PIPERAZIN-1-IL)BUTOXI]-1H-QUINOLIN-2-ONA O UNA DE SUS SALES CON MEJORADA BIODISPONIBILIDAD Y ESTABILIDAD”, el cual no se acepta porque no menciona el nombre común del compuesto activo y porque no hay evidencia de que se hayan logrado las ventajas deseadas.

³<https://www.dow.com/en-us/products/methocelpremium>

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 69339

Ref. Expediente N° 14098041

Teniendo en cuenta lo anterior, el título quedará de la siguiente manera: “TABLETA RECUBIERTA QUE NO CONTIENE EL PLASTIFICANTE PEG, CUYO COMPUESTO ACTIVO ES 7-[4-(4-BENZO[B]TIOFEN-4-IL-PIPERAZIN-1-IL)BUTOXI]-1H-QUINOLIN-2-ONA (BREXPIRAZOL)”.

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: Denegar la patente de invención a la creación titulada “TABLETA RECUBIERTA QUE NO CONTIENE EL PLASTIFICANTE PEG, CUYO COMPUESTO ACTIVO ES 7-[4-(4-BENZO[B]TIOFEN-4-IL-PIPERAZIN-1-IL)BUTOXI]-1H-QUINOLIN-2-ONA (BREXPIRAZOL)”.

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., advirtiéndole 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., a los 18 de septiembre de 2018



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO
Superintendente de Industria y Comercio