

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2262 de 5 de abril de 2019

Ref. Expediente N° 16110170

Señor(a)

BRISTOL-MYERS SQUIBB HOLDINGS IRELAND UNLIMITED COMPANY

TÍTULO DE LA SOLICITUD: **“FORMULACIÓN DE ATAZANAVIR Y COBICISTAT PARA EL TRATAMIENTO DEL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)”**

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2014/059310

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 6 de octubre de 2014.

PRIORIDAD(ES): US 61/887,574, 07/10/2013.

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Documentos estudiados

Descripción	Radicado N° 16110170-00000-0000	29 de abril de 2016
Reivindicaciones:	Radicado N° 16110170-00000-0000	29 de abril de 2016
	Radicado N° 16110170-00001-0000	12 de mayo de 2016
	Radicado N° 16-110170	16 de agosto de 2016
	Radicado N° 16-110170	05 de abril de 2018
	Radicado N° 16-110170	31 de enero de 2019
Oposición(es):	Radicado NC20170007300	21 de Julio de 2017 LAFRANCOL S.A.S.
Respuesta del solicitante:	Radicado NC20170007300	09 de noviembre de 2017

2. Modificaciones presentadas (Art. 34 Decisión 486)

Se aceptan las modificaciones radicadas el 31 de enero de 2019, bajo el número 16-110170, por ajustarse a los requisitos legales.

3. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada al momento de realizar el examen de patentabilidad consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 5 del radicado N° 16-110170 del 31 de enero de 2019.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2262 de 5 de abril de 2019

Ref. Expediente N° 16110170

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de formulaciones combinadas que se administren fácilmente que contengan activos antirretrovirales contra el virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un comprimido que comprende 300 mg de atazanavir y 150 mg de cobicistat.

4. De la solicitud de patente

4.1. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

La reivindicación 1 no es clara ni concisa cuando menciona: “*al menos un excipiente seleccionado del grupo de celulosa microcristalina, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), crospovidona, croscarmelosa de sodio, glicolato de almidón sódico, fosfato de dicalcio, almidón, ácido esteárico, estearato de magnesio y lactosa, y la sal de HCl cristalina micronizada*”, porque de esa manera tan amplia se podrían presentar múltiples opciones de diferentes composiciones que no tienen sustento en la descripción. Aún más porque tampoco se puede establecer cuál sería el porcentaje o proporción de cada uno de los mismos. Se requiere realizar las correcciones necesarias.

Lo anterior aplica para la reivindicación 3. Se requiere realizar las delimitaciones correctas.

5. Análisis de la(s) Oposición(es)

Oposición presentada por Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

El opositor expone en su escrito que existen las anterioridades WO 2011127244, WO 2009084036 y US 2010178339, las cuales revelan tabletas multicapa de atazanavir y otro activo anti-VIH junto con activos de granulación aceptables; igualmente adjunta el artículo de ELION que enseña la posibilidad de potenciación del atazanavir cuando se administra con cobicistat, concluyendo que todos los documentos arriba citados afectan el nivel inventivo de la composición que se pretende proteger.

Argumentaciones de la Sociedad Solicitante

La solicitante responde que la anterioridad WO2011127244 se refiere a un comprimido monolítico que no se contempla en la presente invención por su inestabilidad; respecto a los documentos WO 2009084036 y US 2010178339 dice que se relacionan con medicamentos diferentes a los de las composiciones reclamadas y, finalmente, con relación al artículo de ELION afirma que se relaciona con terapias, pero no con formulaciones de dosis fijas. Teniendo en cuenta lo anterior, la solicitante concluye que ninguna de las cuatro referencias citadas por la sociedad opositora (solas o combinadas) afectan el nivel inventivo de la presente solicitud.

Respuesta del Despacho

Teniendo en cuenta lo anterior, esta oficina observa que el documento WO 2011127244 enseña formulaciones de atazanavir junto con cobicistat, junto con excipientes farmacéuticamente aceptables y el método para su preparación. El documento US

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2262 de 5 de abril de 2019

Ref. Expediente N° 16110170

2010178339 sugiere la formulación de atazanavir en composiciones bicapa, pero para el presente estudio de patentabilidad, será tenido en cuenta el documento WO 2011127244. En cuanto al artículo citado por la solicitante, si bien se relacionan con combinaciones de inhibidores de VIH no se relacionan con las tabletas reclamadas.

6. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de patente de prioridad: 7 de octubre de 2013, y se encontró (encontraron) el (los) siguiente(s) documento(s) que anticipa(n) el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2011127244	“Atazanavir sulfate formulations with improved pH effect”	13/Octubre/2011
D3	European Medicines Agency	“Tybost International non-proprietary name: cobicistat”	25/Julio/2013

El documento D1¹ divulga (resumen) formulaciones de tabletas que comprenden atazanavir sulfato, la cual puede estar comprendida en una tableta de bicapa (o multicapa) junto con otro principio activo tal como cobicistat (reivindicación 7) y excipientes farmacéuticamente aceptables, así como su método de preparación (reivindicaciones 9 a 12).

El documento D3² divulga formulaciones de 150 mg de cobicistat y 300 mg de atazanavir, junto con auxiliares como celulosa microcristalina, dióxido de silicio, croscarmelosa de sodio y estearato de magnesio, entre otros (pág. 10).

7. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel inventivo (Art 18 D486)

La reivindicación 1 reclama *“Una formulación de un comprimido de fármacos antirretrovirales, caracterizada porque comprende: a) atazanavir; b) cobicistat en la forma de cobicistat en dióxido de silicio; y al menos un excipiente seleccionado del grupo de celulosa microcristalina, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), crospovidona, croscarmelosa de sodio, glicolato de almidón sódico, fosfato de dicalcio, almidón, ácido esteárico, estearato de magnesio y lactosa, y la sal de HCl cristalina micronizada, en donde dicho comprimido es un comprimido bicapa que suministra 300 mg como la base libre de sulfato de atazanavir, y 150 mg de cobicistat, y en donde el atazanavir y*

1URL:https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/description?CC=WO&NR=2011127244A2&KC=A2&FT=D&ND=&date=20111013&DB=&locale=en_EP

2URL :http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002572/WC500153016.pdf

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2262 de 5 de abril de 2019

Ref. Expediente N° 16110170

cobicistat juntos comprenden 35-85 % (p/p) de la formulación” (Radicado No. 16-110170, del 31 de enero de 2019).

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D3
Una formulación de un comprimido	Formulación farmacéutica que comprende (resumen)	Tabletas de película recubiertas (pág. 10, Introducción)
a) atazanavir;	Atazanavir sulfato (resumen y todo el documento)	300 mg de atazanavir (página 26)
b) cobicistat en la forma de cobicistat en dióxido de silicio;	Cobicistat (reivindicación 7; página 13, línea 29) Dióxido de silicio (pág. 8, línea 16)	Cobicistat es adsorbido en dióxido de silicio (página 10, 2.2.2)
al menos un excipiente seleccionado del grupo de celulosa microcristalina, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), crospovidona, croscarmelosa de sodio, glicolato de almidón sódico, fosfato de dicalcio, almidón, ácido esteárico, estearato de magnesio y lactosa, y la sal de HCl cristalina micronizada,	Celulosa microcristalina, glicolato de almidón sódico, croscarmelosa de sodio, estearato de magnesio, entre otros (página 8 y 9)	No menciona
en donde dicho comprimido es un comprimido bicapa que suministra 300 mg como la base libre de sulfato de atazanavir, y 150 mg de cobicistat, y en donde el atazanavir y cobicistat juntos comprenden 35-85 % (p/p) de la formulación.	Menciona que el atazanavir se administra en dosis de 300 mg, entre otras dosis; No menciona la dosis de cobicistat	300 mg de atazanavir (página 26) 150 mg of cobicistat (pág. 10, Introducción)

D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, porque divulga (resumen y todo el documento) una formulación farmacéutica que comprende Atazanavir sulfato, cobicistat (reivindicación 7; página 13, línea 29), dióxido de silicio (pág. 8, línea 16), en donde el atazanavir se administra en dosis de 300 mg, entre otras dosis y el método para preparación de tabletas en multicapa y bicapa (reivindicaciones 9 a 12). Revela entre muchos excipientes, Celulosa microcristalina, glicolato de almidón sódico, croscarmelosa de sodio, estearato de magnesio, entre otros (página 8 y 9).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la composición de D1 consiste en la dosis de cobicistat y en que el cobicistat se encuentra en dióxido de silicio.

No se puede establecer un efecto técnico asociado a dicha diferencia.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo modificar las composiciones farmacéuticas reveladas en D1 para

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2262 de 5 de abril de 2019

Ref. Expediente N° 16110170

proporcionar formulaciones contra el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) alternativas a las conocidas en el estado del arte?

Por su parte el documento D3 ya realizaba plenas sugerencias para llegar a la presente invención. Dicho documento enseña la coadministración de 300 mg de atazanavir (página 26) y 150 mg of cobicistat (pág. 10, Introducción), las cuales pueden estar en tabletas de película recubiertas (pág. 10, Introducción), y en donde se menciona específicamente que el cobicistat se encuentra adsorbido en dióxido de silicio (página 10, 2.2.2).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría la dosis de 150 mg cobicistat, junto al dióxido de silicio revelado en el documento D3, en las formulaciones de D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

D1 también enseña un proceso de granulación consistente en mezclar atazanavir con uno o más excipientes (pág. 10), en donde se mezcla el otro agente con excipientes para ser incluidos en otra capa (pág. 20) y se comprime (pág. 20) en un típico proceso de granulación y compactación.

El documento D1 además enseña diferentes excipientes como agentes de relleno, desintegrantes y lubricantes (página 8, líneas 1 a 5), particularmente revela celulosa microcristalina, crospovidona, glicolato de almidón sódico (página 8, líneas 17 a 22) y estearato de magnesio (página 8, líneas 1 a 5).

Dado que las reivindicaciones dependientes 2 a 5 no mencionan características inventivas adicionales, se considera que tampoco cumplen dicho requisito de nivel inventivo.

8. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2011127244	1-5	Nivel inventivo
D3	European Medecines Agency	1-5	Nivel inventivo

9. Respuesta a los argumentos del solicitante

El solicitante argumenta en la respuesta al segundo examen de fondo, que ninguna de las referencias D1 a D3, solas o en combinación, enseñan o sugieren las características técnicas reclamadas en la presente invención, relacionadas con tabletas en bicapa y donde el dióxido de silicio se encuentra junto al cobicistat. Particularmente menciona que, D1 es un documento general no señala modalidades específicas, y en la reivindicación dependiente 7 no se está refiriendo a comprimidos de dos capas sino a un comprimido monolítico que da una degradación inaceptable de los activos, especialmente con el excipiente ácido, que es la base de la enseñanza de D1 y señala que parte de la invención fue descubrir los problemas de estabilidad de atazanavir/cobicistat. El solicitante luego concluye que a partir de los documentos citados por su Despacho D1, y D3 no es posible derivar de manera obvia la presente invención.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2262 de 5 de abril de 2019

Ref. Expediente N° 16110170

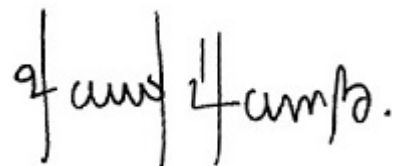
Ante dichos argumentos, esta Superintendencia se permite reiterar lo mencionados en ocasiones anteriores, en cuanto a que D1 sí está sugiriendo que las formas farmacéuticas orales pueden ser tabletas en multicapa, e inclusive menciona que pueden ser tabletas en bicapa, como se demuestra en la página 20, línea 5, en donde el primer agente activo atazanavir se puede formular junto a otro agente activo, como lo es el cobicistat (reivindicación 7; página 13, línea 29). Por ello, contrario a lo afirmado por la Solicitante, el documento D1 ya revelaba este tipo de formulaciones y de características técnicas esenciales. Ahora bien, en cuanto a la presencia de dióxido de silicio junto al principio activo cobicistat, es necesario resaltar que dicha característica también está puntualmente mencionada en el estado del arte D3, en donde textualmente se menciona: *"The active substance cobicistat is adsorbed on silicon dioxide"*. Por lo tanto, las características técnicas esenciales de la presente invención están plenamente reveladas en el estado del arte y no existe alguna prueba, ensayo o evidencia de una mejoría técnica frente a algún documento de los mencionados D1 o D3.

Cuando revisamos el capítulo descriptivo, encontramos que se pretenden mostrar los resultados encontrados en parámetros farmacocinéticos, asociados a bioequivalencia, pero además de proporcionar dichos resultados, no hay evidencia de una ventaja técnico, farmacéutica, farmacocinética o farmacológica propiamente dicha de la presente invención, por sobre las que se conocían en el estado del arte para este tipo de asociaciones. Y en cuanto a los lotes de estabilidad que se mencionan en la página 28 en adelante, éstos son parámetros que la persona medianamente versada en la materia entiende que se deben cumplir como mínimo, si se pretende comercializar una forma farmacéutica y que no presenta una ventaja técnica que se pueda asociar a las diferencias mencionadas, máxime cuando en D3 ya se reconoce que el dióxido de silicio se encuentra junto al principio activo cobicistat.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presenta un nuevo capítulo reivindicatorio deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única y la Dirección de Nuevas Creaciones seguirá el procedimiento descrito en el numeral 1.2.2.5.1.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



MARÍA JOSÉ LAMUS BECERRA

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° **2262** de **5** de abril de 2019

Ref. Expediente N° 16110170

DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2262 de 5 de abril de 2019

Ref. Expediente N° 16110170

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
16110170		1°		2°		3°	X	Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2014/059310		6 de octubre de 2014							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
7 de octubre de 2013				X					
Solicitante									
BRISTOL-MYERS SQUIBB HOLDINGS IRELAND UNLIMITED COMPANY									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 5
Palabras clave utilizadas	Formulations; HIV; Atazanavir; Cobicistat.
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: A61K 9/24, A61P 31/18
	CPC:

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)					
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP(1)	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado(2)
EPO	WO2011127244	13/Octubre/2011	1 a 5	Resumen; página 8, línea 16, reivindicación 7	X, Y
	European Medicines Agency	25/Julio/2013	1 a 5	(pág. 10, Introducción, página 26)	Y
Patbase	CA2926650	6/Octubre/2014	N/A	N/A	X,P
	WO2011127244	13/Octubre/2011	1 a 5	Resumen; página 8, línea 16, reivindicación 7	X, Y
	European Medicines Agency	25/Julio/2013	1 a 5	(pág. 10, Introducción, página 26)	Y
Orbit	CA2926650	6/Octubre/2014	N/A	N/A	X,P
¿(1) Cita completa literatura no patente (LNP)					
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.					
O					
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.					
(2) Categorías de documentos citados					
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.					
“T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con					

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2262 de 5 de abril de 2019

Ref. Expediente N° 16110170

“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
Fecha del reporte de búsqueda: 29/03/2019	
Examinador: NELSON RICARDO VELASCO GONZALEZ	