

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 3420 de 12 de marzo de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0005842

Señores
ASTRAZENECA AB, ARDEA BIOSCIENCES INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: **“COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE UN POTENTE INHIBIDOR DE URAT 1”**

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/EP2016/080111.

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 7 de diciembre de 2016.

PRIORIDAD: US 62/264,792, 8 de diciembre de 2015.

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. Modificaciones presentadas (Art. 34 Decisión 486)

Se aceptan las modificaciones radicadas el 12 de agosto de 2020, bajo el número NC2018/0005842, por ajustarse a los requisitos legales.

2. 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 15 del radicado N° NC2018/0005842 del 12 de agosto de 2020.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de composiciones farmacéuticas mejoradas que contengan el agente activo, composiciones particularmente adecuadas en la que la $C_{\text{máx}}$ alcanzada por el agente después de la administración es menor que la obtenida a partir de un comprimido oral de liberación inmediata y el nivel de concentración se mantiene durante un periodo de tiempo prolongado para asegurar que se obtenga una tasa constante y controlada de excreción fraccionada de ácido úrico después de la dosificación (pág. 3, lín. 15 a 22).

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona una composición en gránulos de liberación modificada que comprenden: a) un núcleo inerte en una cantidad aproximadamente el 10% al 90% (p/p) del peso del gránulo de liberación modificada; b) una capa de fármaco que encapsula el núcleo inerte que comprende una mezcla del agente y opcionalmente un aglutinante como hidroxipropilmetilcelulosa en una cantidad que varía de aproximadamente 5 % a 80% (p/p) del peso total del gránulo liberación modificada, la relación en peso del Agente con respecto al aglutinante (cuando está presente) que varía de aproximadamente 4:1 a 19:1; c) una capa de liberación modificada que encapsula el núcleo estratificado del fármaco que comprende un polímero de liberación modificada, comprendiendo dicho polímero de liberación modificada etilcelulosa o una mezcla de etilcelulosa y/o



Oficio N° **3420** de **12 de marzo de 2021**

Ref. Expediente N° NC2018/0005842

hidroxipropil celulosa en una cantidad que varía de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 50% (p/p) del peso total del gránulo de liberación modificada, la relación en peso de etilcelulosa con respecto a hidroxipropilcelulosa (cuando está presente) que varía de aproximadamente 1:1 a 4:1 (pág. 41, lín. 3 a 23).

3. De la solicitud de patente

3.1. Título

El nombre de la invención de que se trata en el artículo 27 literal d) de la Decisión 486 deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

El solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2018/0005842 el 6 de junio de 2018, tituló la invención como: “COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE UN POTENTE INHIBIDOR DE URAT 1”. Este título no se relaciona con el objeto de la solicitud contenido en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el título siguiente: “COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA DE UN SISTEMA MULTIPARTICULADO QUE COMPRENDE UN NÚCLEO INERTE, UN INHIBIDOR DE URAT 1 Y UNA CAPA DE LIBERACIÓN MODIFICADA”.

3.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- La reivindicación 1 no es clara en el término “polimeretilcelulosa”, ya que este no es comúnmente conocido en el estado del arte. Se sugiere realizar las respectivas aclaraciones.

4. Argumentos de la Oposición

Argumentaciones de Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

El Opositor señala que la materia de la presente solicitud incumple los requisitos de patentabilidad como son Novedad, Nivel Inventivo y Aplicación Industrial. Señala que existen algunos antecedentes que respaldan la Oposición y menciona lo siguiente de cada uno:

- US2013202573 del 08 de agosto de 2013: El Opositor menciona que dicho documento revelaría un compuesto de fórmula I que cobijaría el reclamado en la presente solicitud y agrega que dicho documento también anticiparía un método de reducir los niveles séricos de ácido úrico en un ser humano, o tratar la gota en un ser humano solo o junto con un compuesto adicional que también sería inhibidor de URAT 1, tal como febuxostat. Por lo anterior, el Opositor considera que esta anterioridad le restaría nivel inventivo a la presente solicitud.
- US2014256748 del 11 de Septiembre de 2014: Según el Opositor, dicho documento revela un compuesto para usar en la reducción de los niveles séricos de ácido úrico en un ser humano, en donde el compuesto es 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico y se usa para el tratamiento de o prevención de una afección caracterizada por niveles anormales de ácido úrico en el tejido u órgano, tal como gota y similares. Por lo tanto, el Opositor concluye que dicho documento afectaría el nivel inventivo de la presente solicitud.
- US2013059868 del 07 de marzo de 2013: Según el Opositor, dicho documento le resta nivel inventivo a la presente solicitud, porque revela el compuesto 2-(5-



Oficio N° 3420 de 12 de marzo de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0005842

bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio) acetato en dosis de 400 mg para el tratamiento de la gota cuando se administra en la mañana solo o con otro agente reductor del ácido úrico.

- US2013178484 del 11 de Julio de 2013: Este documento le restaría nivel inventivo a la presente solicitud, ya que enseña un método para reducir los niveles séricos de ácido úrico, tratar la hiperuricemia o tratar la gota en un humano con un compuesto que es 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio) acetato y por lo tanto el Opositor señala que afecta la presente solicitud.

Por lo anterior, el Opositor concluye que la presente solicitud carece de nivel inventivo.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 8 de diciembre de 2015 que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

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

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US2014256748	“3,4 -Di-substituted pyridine compound, method of using and compositions comprising the same”	11 de septiembre de 2014.
D2	UY33803	“Formas de dosificación de liberación modificada novedosas de inhibidor de xantina oxidorreductasa o inhibidores de xantina oxidasa”	05 de abril de 2013.

El documento D1¹ divulga el compuesto ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il) piridin-4-il) tio)-2 metilpropanoico útil en la modulación de niveles séricos de ácido úrico y composiciones que lo comprenden (resumen).

El documento D2² divulga formas de dosificación que comprenden por lo menos un inhibidor de oxidorreductasa o por lo menos un inhibidor de xantina oxidasa o su sal farmacéuticamente aceptable para tratar a un paciente que sufre de gota, hiperuricemia, prostatitis, prolongación de intervalo QT entre otras afecciones (pág. 15, lín. 5 a 21).

6. Examen de Patentabilidad (Art. 14 Decisión 486)

6.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “Una composición farmacéutica de liberación modificada (...)” (Radicado N° NC2018/0005842 del 12 de agosto de 2020).

Tabla 1. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Una composición farmacéutica de liberación modificada	Formulación oral que comprende (pág. 7, párr. [0077])	Composiciones farmacéuticas de:
En donde la composición farmacéutica es un sistema multiparticulado que comprende	No menciona	Pequeñas partículas o perlas de liberación modificada que comprenden (pág. 71, lín. 21 a

¹<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/047178362/publication/US2014256748A1?q=US2014256748>

²<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/048144540/publication/UY33803A?q=uy33803>



Oficio N° 3420 de 12 de marzo de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0005842

una pluralidad de gránulos, en el que cada gránulo comprende:		24):
Un núcleo inerte que comprende celulosa microcristalina, dióxido de silicio y/o sacarosa.	Excipientes inertes como un agente de granulación por ejemplo celulosa microcristalina (pág. 7, párr. [0077])	20% a 50 % de un núcleo inerte (pág. 84, lín. 21 a 26), formado por un azúcar y celulosa microcristalina (pág. 72, lín. 24 y 25).
Una capa de fármaco que comprende ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il) piridin-4-il) tio)-2-metilpropanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que encapsula el núcleo inerte;	Ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il) piridin-4-il) tio)-2 metilpropanoico junto con excipientes o diluentes (pág. 6, párr. [0064]), en cantidades de 1 mg a 100 mg (pág. 2, párr. [0013]).	5% a 40 % de un ihibidor de xantina oxidorreductasa o xantina oxidasa (pág. 84, lín. 21 a 26), tal como alopurinol y oxipurinol (pág. 1, lín. 1 a 3).
Y una capa de liberación modificada que comprende polimeretilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa que encapsula el núcleo inerte estratificado del fármaco	Material de cobertura que proporciona una absorción y desintegración retardada por ejemplo etilcelulosa y acetato -butirato de celulosa (pág. 7, párr. [0077])	10% a 50 % de un polímero de liberación controlada (pág. 84, lín. 21 a 26), que va adherido al activo farmacéutico y distal al núcleo (pág. 74, lín. 3 y 4), los ejemplos de polímeros de liberación controlada son: etilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa y combinaciones de hidroxipropil celulosa y polivinilpirrolidona (pág. 77, lín 26 y 27; pág. 78, lín. 1, 2, 22 y 24)

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga una formulación farmacéutica oral que contiene ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il) piridin-4-il)tio)-2 metilpropanoico junto con excipientes o diluentes (pág. 6, párr. [0064]), el agente activo en cantidades de 1 mg a 100 mg (pág. 2, párr. [0013]), contiene excipientes inertes como un agente de granulación por ejemplo celulosa microcristalina y un material de recubrimiento que proporciona una absorción y desintegración retardada por ejemplo etilcelulosa y acetato -butirato de celulosa (pág. 7, párr. [0077]) para uso en el tratamiento y prevención caracterizadas por niveles anormales de ácido úrico, como gota, artritis, hiperuricemia, enfermedad cardiovascular entre otras (pág. 2, párr. [0010]).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y la composición divulgada del documento D1 consiste en el desarrollo de multiparticulados que disponen el fármaco y los excipientes de manera estratificada alrededor de un núcleo inerte.

El efecto que se logra con el desarrollo de multiparticulados que disponen el fármaco y los excipientes de manera estratificada es proporcionar un perfil de liberación modificada del fármaco.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la composición de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il) piridin-4-il)tio)-2 metilpropanoico conocida en el documento D1 con el fin de proporcionar un perfil de liberación modificada del fármaco?

Sin embargo, el desarrollo de multiparticulados que disponen el fármaco y los excipientes de manera estratificada alrededor de un núcleo inerte para proporcionar un perfil de liberación modificada del fármaco, ya está divulgado en el documento D2 que se refiere a pequeñas partículas o perlas de liberación modificada que comprenden

Oficio N° **3420** de **12 de marzo de 2021**

Ref. Expediente N° NC2018/0005842

(pág. 71, lín. 21 a 24), de 20% a 50 % de un núcleo inerte (pág. 84, lín. 21 a 26), formado por un azúcar y celulosa microcristalina (pág. 72, lín. 24 y 25), de 5% a 40 % de un inhibidor de xantina oxidorreductasa o xantina oxidasa (pág. 84, lín. 21 a 26), tal como alopurinol y oxipurinol (pág. 1, lín. 1 a 3) y 10% a 50 % de un polímero de liberación controlada (pág. 84, lín. 21 a 26), que va adherido al activo farmacéutico y distal al núcleo (pág. 74, lín. 3 y 4), los ejemplos de polímeros de liberación controlada son: etilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa y combinaciones de hidroxipropil celulosa y polivinilpirrolidona (pág. 77, lín 26 y 27; pág. 78, lín. 1, 2, 22 y 24). Adicionalmente el documento D2 enseña que, en los estudios farmacocinéticos se determinó que el mantenimiento de niveles del fármaco febuxostat por encima de 100 nm/mL dio como resultado 80 % o mas de inhibición de los niveles de ácido úrico, por lo que se desarrollaron una variedad de formulaciones de febuxostat de liberación prolongada (pág. 20, lín. 4 a 16).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a desarrollar multiparticulados que disponen el fármaco y los excipientes de manera estratificada alrededor de un núcleo inerte del documento D2 en la composición de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D2 menciona que las formas de dosificación pueden ser administradas por vía oral en la forma de gránulos rellenos en cápsulas (pág. 65, lín14 a 15).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 15 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la composición de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

7. Conclusión con respecto a novedad y/o nivel inventivo

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US2014256748	1 a 15	Nivel Inventivo
D2	UY33803		

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto al examen de nivel inventivo

El solicitante argumenta que, si bien para las antiguas reivindicaciones 1 a 14 existieron objeciones por falta de nivel inventivo, en el restante de las reivindicaciones no hubo consideraciones relacionadas, y refiere “(...) por su parte, el oficio no contiene objeciones en cuanto al nivel inventivo de la antigua reivindicación 15”.

Se aclara que a pesar de las modificaciones del presente capítulo reivindicatorio donde se eliminaron las antiguas reivindicaciones 1 a 14, se encuentra que las actuales reivindicaciones carecen de nivel inventivo sobre el documento más cercano D1 que revela composiciones del compuesto de la solicitud en estudio, con la diferencia de una formulación multiparticulada para liberación modificada del activo, sin embargo el documento D2 refiere composiciones utilizadas en la reducción ácido úrico en sangre, enseñando que es más eficaz una formulación de pequeñas partículas que liberan el fármaco de manera prolongada y que está comprendida por un núcleo inerte, una capa

Oficio N° **3420** de **12 de marzo de 2021**

Ref. Expediente N° NC2018/0005842

del fármaco y un polímero, esto directamente sugiere el desarrollo de formulaciones de liberación prolongada para mejorar la eficacia de los fármacos en la disminución de ácido úrico en sangre, que es el objeto de la presente invención, por lo tanto se considera la falta de nivel inventivo también en las presentes reivindicaciones.

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.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 3420 de 12 de marzo de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0005842

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2018/0005842		1°		2°		3°	X	Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/EP2016/080111		7 de diciembre de 2016							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación		
08 de diciembre de 2015				X					
Solicitante									
ASTRAZENECA AB, ARDEA BIOSCIENCES INC.									
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 15
Palabras clave utilizadas	2-((3-(4- cyanonaphthalen-l-yl)pyridine-4-yl)thio)-2-methylpropanoic acid OR URAT 1 inhibitor Uric acid OR treatment of gout Granules OR multiparticulate dosage forms Modified release OR extended release Coating seed cores OR non-pareils
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: A61K 9/14
	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⁾
SIPI	CO6650415	15/04/2013	-	-	A
ISA	US2013059868	07/03/2013	-	-	A
	US2013178484	11/07/2013	-	-	A
ISA/ USPTO	US2014256748	11/09/2014	1 a 15	Pág. 7, párr. [0077]; pág. 2, párr. [0013][0010]; pág. 6, párr. [0064]	Y
	US2013202573	08/08/2013	-	-	A
Patbase	US2005123616	09/06/2005	-	-	A
	US2005158391	21/07/2005	-	-	A
	US2008300569	04/12/2008	-	-	A
Orbit	US5783215	21/07/1998	-	-	A
	US2010260858	14/10/2010	-	-	A
Google patents	UY33803	05/04/2013	1 a 15	Pág. 1, lín. 1 a 3; pág. 65, lín. 14 a 15; pág. 71, lín. 21 a 24; pág. 72, lín. 24 y 25; pág. 74, lín. 3 y 4); pág. 84, lín. 21 a 26; pág. 77, lín 26 y 27; pág. 78, lín. 1, 2, 22 y 24	Y
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP)					
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.					

Oficio N° 3420 de 12 de marzo de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0005842

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. “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. “T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con 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: 11/09/2020	
Examinador: Lady Viviana Carreño Olivos	

.