

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 8996 de 18 de junio de 2021

Ref. Expediente N° 16006928

Señor(a)
AKEBIA THERAPEUTICS, INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: **“COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN COMPUESTOS DERIVADOS DE 3-HIDROXI-PIRIDINA-2-CARBOXAMIDA COMO INHIBIDORES DE HIF PROLIL HIDROXILASA”**

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2014/040889

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 4 de junio de 2014.

PRIORIDADES:	US 61/834,808	13 de junio de 2013.
	US 61/889,478	10 de octubre de 2013.
	US 61/898,885	1 de noviembre de 2013.
	US 61/898,890	1 de noviembre de 2013.
	US 61/912,185	5 de diciembre de 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. Modificaciones presentadas (Art. 34 Decisión 486)

Se aceptan las modificaciones radicadas el 27 de mayo de 2021, bajo el número 16006928, 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 20 del radicado N° 16006928 del 27 de mayo de 2021.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar composiciones farmacéuticas que comprendan un inhibidor de HIF prolil hidroxilasa seguras y no tóxicas que eviten o reduzcan los efectos adversos con un perfil terapéutico óptimo, en donde estas composiciones son útiles en el tratamiento de: anemia, enfermedad vascular periférica, enfermedad de la arteria coronaria, insuficiencia cardíaca, isquemia e hipoxia.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (V) o un compuesto de fórmula 13, corresponden a ácido {[5-(3-clorofenil)-3-hidroxipiridin-2-carbonil]amino}-acético (vadadustat).



Oficio N° 8996 de 18 de junio de 2021

Ref. Expediente N° 16006928

3. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 13 de junio de 2013 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	US2007299086	"Prolyl hydroxylase inhibitors and method of use"	27 de diciembre de 2007
D4	WO2007031933	"Stable pharmaceutical composition comprising a pyrimidine-sulfamide"	22 de marzo de 2007

El documento D1¹ divulga compuestos prolil hidroxilasa y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos como inhibidores de HIF-1, composiciones que comprenden los compuestos prolil hidroxilasa para el manejo de la enfermedad vascular periférica (PVD), la enfermedad de las arterias coronarias (CAD), insuficiencia cardíaca, isquemia y anemia. Enseña específicamente el compuesto ácido {[5-(3-clorofenil)-3-hidroxipiridin-2-carbonil]-amino}-acético (Resumen; Pág. 37, Párr. [0342]; Pág. 38 Párr. [0343]-[0349]; Pág. 42, Tabla XV; Reivindicaciones: 1, 27 y 28).

El documento D4² divulga composiciones farmacéuticas que comprenden pirimidina-sulfamida, en donde las composiciones involucran tabletas orales y entre los excipientes utilizados se encuentran: celulosa microcristalina, glicolato sódico de almidón, dióxido de silicio coloidal, un surfactante, estearato de magnesio, azúcares, entre otros (Pág. 2, lín. 1-26, Pág. 3, lín. 1-28; Reivindicación 10).

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

4.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: *"Una composición farmacéutica que comprende ácido {[5-(3-clorofenil)-3-hidroxipiridin-2-carbonil]amino}-acético, que tiene una estructura de Compuesto 1 (...)"* (Radicado N° 16006928 del 27 de mayo de 2021).

La reivindicación 2 consiste en: *"La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde la forma de dosificación está en forma de una tableta"* (Radicado N° 16006928 del 27 de mayo de 2021).

La reivindicación 12 consiste en: *"La tableta de la reivindicación 2, que comprende un componente intragranular y un componente extragranular (...)"* (Radicado N° 16006928 del 27 de mayo de 2021).

La reivindicación 15 consiste en: *"La tableta de la reivindicación 12 o 13, en donde el componente intragranular comprende (...)"* (Radicado N° 16006928 del 27 de mayo de 2021).

¹<http://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/038728868/publication/US2007299086A1?q=US8722895>

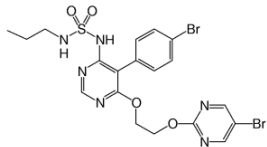
²<http://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/037865339/publication/WO2007031933A2?q=US20160136163>



Oficio N° 8996 de 18 de junio de 2021

Ref. Expediente N° 16006928

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

Características esenciales	D1	D4
Una composición farmacéutica que comprende	Composiciones farmacéuticas que comprenden: (Resumen; Pág. 37, Párr. [0342]; Pág. 38 Párr. [0343]-[0349]; Pág. 42, Tabla XV; Reivindicaciones: 1, 27 y 28).	Composiciones farmacéuticas:
ácido {[5-(3-clorofenil)-3-hidroxipiridin-2-carbonil]amino}-acético (Compuesto 1)	Ácido {[5-(3-clorofenil)-3-hidroxipiridin-2-carbonil]-amino}-acético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (Pág. 42, Tabla XV; Reivindicación 27).	
150 mg a 600 mg de compuesto 1 (Reiv. 1) 42-43% (Reiv. 15).	0,001 mg a 1000 mg (Pág. 38, Párr. [0348]).	Hasta un 50% p/p del principio activo (Reiv. 10).
En forma de tableta (Reiv. 2) Intragranular y extragranular (Reiv. 12)	No menciona	Composiciones de preparación oral, en forma de tableta, cápsulas (Pág. 2). Las tabletas pueden tener componentes: Intragranular y extragranular (Ej. 1, 2, 3, 14).
Celulosa microcristalina (Reiv. 1) 42-44% intragranular (Reiv. 15)	Un excipiente puede desempeñar un papel tan simple y directo como ser un relleno inerte, o un excipiente como se usa en este documento puede ser parte de un sistema o recubrimiento estabilizador del pH para asegurar el suministro de los ingredientes de forma segura al estómago (Pág. 38, Párr. [0346]).	Uno o más diluentes: Celulosa microcristalina entre 30-85% (Reiv. 10).
Glicolato de almidón de sodio (Reiv. 1) 3% intragranular y 4% extragranular (Reiv. 15)		Glicolato de almidón de sodio hasta 5% (Reiv. 10).
Lauril sulfato de sodio 1% intragranular (Reiv. 15).		Lauril sulfato de sodio hasta 3% (Reiv. 10).
Povidona 2,5-4,6% intragranular (Reiv. 15).		Polivinilpirrolidona 2-5% (Reiv. 10).
Dióxido de silicio coloidal 0,2%-0,3% extragranular (Reiv. 15).		Dióxido de silicio coloidal hasta 1% (Reiv. 10).
Estearato de magnesio 0,2% extragranular (Reiv. 15).		Estearato de magnesio hasta 3% (Reiv. 10).

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en las reivindicaciones 1, 2, 12 y 15 porque divulga compuestos prolil hidroxilasa y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos como inhibidores de HIF-1, composiciones que comprenden los compuestos prolil hidroxilasa para el manejo de la enfermedad vascular periférica (PVD), la enfermedad de las arterias coronarias (CAD), insuficiencia cardíaca, isquemia y anemia. Enseña específicamente el compuesto ácido {[5-(3-clorofenil)-3-hidroxipiridin-2-carbonil]-amino}-acético (Resumen; Pág. 37, Párr. [0342]; Pág. 38 Párr. [0343]-[0349]; Pág. 42, Tabla XV; Reivindicaciones: 1, 27 y 28).

La diferencia entre la invención definida en las reivindicaciones 1, 2, 12 y 15 y la composición divulgada de D1 consiste en que la composición se encuentra en forma de tableta y especifica los excipientes intragranulares y extragranulares.

No hay efecto asociado a incluir las composiciones en forma de tableta y con excipientes intragranulares y extragranulares.

Oficio N° 8996 de 18 de junio de 2021

Ref. Expediente N° 16006928

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la composición conocida en D1 con el fin de obtener una composición alternativa?

Sin embargo, el incluir las composiciones farmacéuticas en forma de tableta, ya está divulgado en el documento D4 que se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden pirimidina-sulfamida, en donde las composiciones involucran tabletas orales y entre los excipientes utilizados se encuentran: celulosa microcristalina, glicolato sódico de almidón, dióxido de silicio coloidal, un surfactante, estearato de magnesio, azúcares, entre otros; D4 divulga que las tabletas o cápsulas pueden tener sus componentes intragranulares y extragranulares (Pág. 2, lín. 1-26, Pág. 3, lín. 1-28; Reivindicación 10).

El documento D1 divulga que el formulador comprenderá que los excipientes se usan principalmente para servir para administrar un producto farmacéutico seguro, estable y funcional, que sirve no solo como parte del vehículo general para la administración, sino también como un medio para lograr una absorción efectiva por parte del receptor del ingrediente activo. Un excipiente puede desempeñar un papel tan simple y directo como ser un relleno inerte; además, indica que el formulador también puede aprovechar el hecho de que los compuestos allí divulgados (entre ellos el compuesto 1 de la composición de la presente solicitud) tienen una potencia celular mejorada, propiedades farmacocinéticas, así como una biodisponibilidad oral mejorada (Pág. 38, Párr. [0346]).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir una composición en forma de tableta del documento D4 en la composición de D1, para así llegar al objeto de las reivindicaciones 1, 2, 12 y 15. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D4 menciona que las composiciones se preparan por métodos convencionales como el proceso de granulación húmeda. Igualmente, resulta obvio para la persona del oficio normalmente versada en la materia utilizar estos excipientes convencionales en la fabricación de formas de dosificación orales tipo tableta y cápsula⁴.

Las reivindicaciones dependientes 3-11, 13, 14, 16-20 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al producto de la reivindicación 6, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

5. 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	US2007299086	1 a 20	Nivel inventivo
D4	WO2007031933	1 a 20	Nivel inventivo

4 https://www.academia.edu/16731682/Handbook_of_Pharmaceutical_Excipients_6th_Edition

Oficio N° 8996 de 18 de junio de 2021

Ref. Expediente N° 16006928

6. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto a D1

El solicitante argumenta que “(...) D1 no menciona o sugiere la selección específica del compuesto 1 comprendido por la composición reclamada por la presente invención. De hecho, es evidente que la Examinadora no ha identificado ninguna base en D1 que hubiese llevado a una persona medianamente versada en la materia a identificar específicamente el compuesto 1 de un sin número de compuestos que se encuentran divulgados en dicho arte previo (...)”.

Se aclara que el documento D1 sí menciona específicamente el compuesto ácido {[5-(3-clorofenil)-3-hidroxipiridin-2-carbonil]amino}-acético, denominado como compuesto 1 (Pág. 42, Tabla XV; Reivindicación: 27). Vale la pena mencionar que el documento D1 equivale a la solicitud de patente colombiana 09-006711 la cual fue concedida y actualmente está vigente su protección.

El solicitante afirma que “(...) D1 no señala ni sugiere específicamente una cantidad eficaz del compuesto 1 dentro de la composición y mucho menos que dicha cantidad se encontrar entre 150 mg a 600 mg, lo cual se considera una característica esencial de la presente invención (...)”.

Cabe señalar que el documento D1 sí menciona un rango de dosificación de los compuestos descritos allí y es de 0,001 mg a 1000 mg (Pág. 38, Párr. [0348]) rango en el que se encuentra el indicado en el capítulo reivindicatorio de la presente solicitud, es decir, 150 mg a 600 mg que, por lo demás, no es un rango específico como erróneamente afirma el solicitante. Es importante decir que en la tecnología farmacéutica uno de los aspectos fundamentales es la concentración en la que se encuentra el principio activo y sus auxiliares de formulación. Sin embargo, el rango de concentración no brinda información acerca de la proporción dentro de la formulación que dará los mejores resultados. Para el caso particular, es especulativo afirmar que el amplio rango de concentración que se encuentra en las reivindicaciones de la presente solicitud para el principio activo ofrece un mejor resultado al ya conocido en el estado de la técnica para este compuesto como inhibidor de HIF proil hidroxilasa.

El solicitante señala lo siguiente: “(...) D1 no enseña ni sugiere que la composición farmacéutica se encuentra en forma de tableta o cápsula (...) Particularmente, el Anexo B describe que la composición farmacéutica de un agente terapéutico impacta significativamente la efectividad del fármaco, incluida la influencia del perfil farmacocinético del fármaco, la velocidad de liberación del fármaco, el lugar y la duración de la acción del fármaco y el perfil de efectos secundarios (...)”.

En efecto, el documento D1 no menciona que las composiciones se encuentren en una forma de tableta o de cápsula. No obstante, enseña que el formulador comprenderá que los excipientes se usan principalmente para servir para administrar un producto farmacéutico seguro, estable y funcional, que sirve no solo como parte del vehículo general para la administración, sino también como un medio para lograr una absorción efectiva por parte del receptor del ingrediente activo. Un excipiente puede desempeñar un papel tan simple y directo como ser un relleno inerte; además, indica que el formulador también puede aprovechar el hecho de que los compuestos allí divulgados (entre ellos el compuesto 1 de la composición de la presente solicitud) tienen una potencia celular mejorada, propiedades farmacocinéticas, así como una biodisponibilidad oral mejorada (Pág. 38, Párr. [0346]).



Oficio N° 8996 de 18 de junio de 2021

Ref. Expediente N° 16006928

De otro lado, el documento D4 menciona composiciones en forma de tableta o de cápsula, en donde el principio activo se encuentra en unas proporciones específicas junto con excipientes convencionales también en una proporción específica y acorde con lo permitido de acuerdo con la normatividad farmacéutica⁴. Cabe destacar que la persona medianamente versada en la materia conoce que la selección de los auxiliares de formulación o excipientes depende de sus propiedades fisicoquímicas, como por ejemplo el grado de hidratación, fluidez y ángulo de reposo. Estas características pueden cambiar en el proceso de mezclado por lo que se necesario realizar los respectivos ensayos hasta lograr la mezcla ideal⁵.

El solicitante indica lo siguiente: “(...) D1 no divulga en ninguna parte del documento los excipientes farmacéuticos reclamados y mucho menos que estos se encuentren en una composición farmacéutica como la aquí reclamada (...) La página 112 del Anexo C señala que se encuentran disponibles muchas composiciones farmacéuticas diferentes y miles de excipientes diferentes que se podrían usar en ellas, por lo que es casi imposible que una persona medianamente versada en la materia sin llevar a cabo una experimentación adicional escoja específicamente unos excipientes del arte previo citado y este completamente segura que van a compaginar perfectamente con el compuesto activo y además van a mostrar un efecto técnico (...)”.

Como se dijo anteriormente, el documento D4 revela formulaciones en donde se emplean los excipientes de la composición de la presente solicitud, es decir, enseña composiciones farmacéuticas con un principio activo en una proporción cercana al 50% p/p, que tiene entre sus excipientes, como diluyente celulosa microcristalina, disgregante el glicolato sódico de almidón, como antiadherente el dióxido de silicio coloidal, como lubricante el estearato de magnesio, puede comprender además un tensioactivo o surfactante como el lauril sulfato de sodio (Reivindicación 10); adicionalmente, el documento D4 divulga que puede tener componentes intragranulares y extragranulares (Ej. 1, 2, 3, 14). Por lo tanto, los documentos D1 y D4 le sugieren a la persona medianamente versada en la materia composiciones que pueden comprender el compuesto 1 de la presente solicitud (vadadustat), con celulosa microcristalina y glicolato de sodio de almidón como excipientes, y que dichas composiciones pueden incorporar otros excipientes convencionales como lo son: el dióxido de silicio coloidal, el estearato de magnesio, lauril sulfato de sodio, azúcares, entre otros y que estas composiciones pueden estar en forma de tableta, adicionalmente, comprender un componente intragranular y un componente extragranular.

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 el 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 de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación

4 Ibidem

5 <https://bit.ly/34OzYHM>



Oficio N° 8996 de 18 de junio de 2021

Ref. Expediente N° 16006928

a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

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° 8996 de 18 de junio de 2021

Ref. Expediente N° 16006928

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
16006928		1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2014/040889		4 de junio de 2014							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación		
13/06/2013				X					
Solicitante									
AKEBIA THERAPEUTICS, 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	1-20
Palabras clave utilizadas	Ácido {[5-(3-clorofenil)-3-hidroxi piridin-2-carbonil]amino}-acético; composition; prolyl hydroxylase inhibitors; HIF ; Vadadustat
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: A61K 31/4439, A61K 31/345, A01N 43/40
	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⁾
ISA	US20070299086	27/12/2007	1-20	Resumen; Pág. 37, Párr. [0342]; Pág. 38 Párr. [0343]-[0349]; Pág. 42, Tabla XV; Reivindicaciones: 1, 27 y 28	Y
	US20120309977	6/12/2012	-	-	A
Googlepatent	US4764522	16/08/1988	-	-	A
	US2012149712	14/06/2012	-	-	A
	ES2354584	8/04/2009	-	-	A
	WO2012097331	19/07/2012	-	-	A
	WO2012170377	13/12/2012	-	-	A
	CA2805452	12/01/2012	-	-	A
Patbase	WO2007128495	15/11/2007	-	-	A
	US2003032640	13/02/2003	-	-	A
	US20050075335	7/04/2005	-	-	A
Espacenet	WO2007031933	22/03/2007	1-20	Pág. 2, lín. 1-26, Pág. 3, lín. 1-28; Reivindicación 10	Y
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP)					
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.					
O					

Oficio N° 8996 de 18 de junio de 2021

Ref. Expediente N° 16006928

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: (3/06/2021)	
Examinador: LINA PATRICIA FORERO TOBARIA	