

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 66655

Ref. Expediente N° NC2019/0005070

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 17 de mayo de 2019, con el N° NC2019/0005070, por H. LUNDBECK A/S, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "FORMULACIONES FARMACÉUTICAS", que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2017/061871 del 15 de noviembre de 2017.

SEGUNDO: Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 861 el 31 de mayo de 2019, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 14289, notificado el 20 de noviembre de 2020, 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° NC2019/0005070 el 25 de enero de 2021, respondió oportunamente el requerimiento formulado sin presentar nuevo capítulo reivindicatorio. Por lo tanto, se tendrá en cuenta el capítulo reivindicatorio presentado con el radicado N° NC2019/0005070 del 19 de octubre de 2020.

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."*

SEXTO: Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 6 incluidas en el radicado bajo el N° NC2019/0005070 del 19 de octubre de 2020, no cumplen los requisitos indicados. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

Resolución N° 66655

Ref. Expediente N° NC2019/0005070

6.1. Objeto de la invención

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar composiciones de moduladores de la enzima monoacilglicerol lipasa (MAGL), la cual es responsable de hidrolizar endocannabinoides tal como el 2-AG (2-araquidonoilglicerol), un lípido a base de araquidonato, en el sistema nervioso.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona composiciones farmacéuticas en forma de dosificación sólida que comprende carboxilato 1, 1, 1, 3, 3, 3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil) bencil) piperazina-1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6.2. Determinación del estado de la técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 16 de noviembre de 2016 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	US2015018335	“Carbamate compounds and of making and using same”	15 de enero de 2015
D2	US20100015225	“Solid dispersion of a neurokinin antagonist”	21 de enero de 2010

El documento D1¹ divulga compuestos y composiciones que son moduladores de MAGL y/o ABHD6, y su uso como agentes medicinales, procesos para su preparación y composiciones farmacéuticas que incluyen compuestos divulgados como al menos un ingrediente activo (Resumen, Pág. 36, Párr. [0157]-[0159]; Pág. 36, Párr. [0167]; Pág. 37, Párr. [0170]; reivindicación 29, compuesto 52).

El documento D2² divulga composiciones farmacéuticas en forma de dispersión sólida que comprenden un antagonista de la neuroquinina, en particular amida de un acilaminoalquenilamida (Resumen, Pág. 1, Párr. [0007]; Pág. 2, Párr. [0027]; Pág. 3, Párr. [0028]-[0029]; Pág. 4, Párr. [0043]; Párr. [0049]; Párr. [0053]; Párr. [0056]; Pág. 5, [0062], tabla 1; Párr. [0066]; Pág. 7, Párr. [0077]).

¹http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=2015018335A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20150115&DB=&locale=en_EP

²http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=2010015225A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20100121&DB=&locale=en_EP

6.3. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

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”.

En el presente caso, la formulación farmacéutica reclamada en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 está referida a: “Una formulación farmacéutica en una forma de dosificación sólida (...)” (Radicado N° NC2019/0005070 del 19 de octubre de 2020).

La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 1, y las reveladas en los documentos D1 y D2 que representan el estado de la técnica:

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

Características esenciales	D1	D2
Una formulación farmacéutica en una forma de dosificación sólida que comprende:	Una formulación farmacéutica en una forma de dosificación sólida: (Resumen, Pág. 36, Párr. [0157]-[0159]; Pág. 36, Párr. [0167]; Pág. 37, Párr. [0170]; reivindicación 29, compuesto 52).	Formulaciones farmacéuticas en forma de dispersión sólida que comprenden: (Resumen, Pág. 1, Párr. [0007]; Pág. 2, Párr. [0027]; Pág. 3, Párr. [0028]-[0029]; Pág. 4, Párr. [0043]; Párr. [0049]; Párr. [0053]; Párr. [0056]; Pág. 5, [0062]; tabla 1, Párr. [0066]; Pág. 7, Párr. [0077], Tabla 10).
a. 1 mg - 60 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-trifluorometil) bencil) piperazina-1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo	1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-trifluorometil) bencil) piperazina-1-carboxilato (Reiv. 29, compuesto 52).	1 mg – 60 mg de un antagonista de la neuroquinina (Pág. 4, Párr. [0056]).
b. 50 mg – 175 mg de celulosa microcristalina	Celulosa microcristalina (Pág. 36, Párr. [0162]).	33 mg – 170 mg de celulosa microcristalina (Pág. 7, Párr. [0077], Tabla 10).
c. 6 mg – 15 mg de croscarmelosa sódica	No menciona	10 mg de desintegrante (Pág. 7, Párr. [0077], Tabla 10; Párr. [0041]).
d. 0.5 mg – 2.5 mg de estearato de magnesio	No menciona	2 mg de estearato de magnesio (Pág. 4, Párr. [0066]).

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga compuestos y composiciones que son moduladores de MAGL y/o ABHD6, y su uso como agentes medicinales, procesos para su preparación y composiciones farmacéuticas que incluyen compuestos divulgados como al menos un ingrediente activo, dentro de los cuales está comprendido el compuesto 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-trifluorometil) bencil) piperazina-1-carboxilato

Resolución N° **66655**

Ref. Expediente N° NC2019/0005070

(Resumen, Pág. 36, Párr. [0157]-[0159]; Pág. 36, Párr. [0167]; Pág. 37, Párr. [0170]; reivindicación 29, compuesto 52).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y la composición divulgada en D1 consiste en las cantidades de los componentes y del principio activo de la formulación y los excipientes: croscarmelosa sódica y estearato de magnesio.

No se evidencia un efecto asociado al incluir las cantidades de los componentes y del principio activo de la formulación y los excipientes: croscarmelosa sódica y estearato de magnesio, puesto que no hay un cambio en la actividad, es decir, la solicitud se refiere a una formulación farmacéutica que comprende carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-trifluorometil) bencil) piperazina-1, donde dicho principio activo es un modulador MAGL para el manejo de enfermedades tales como: dolor neuropático, dolor inflamatorio, epilepsia, esclerosis múltiple, entre otras; esta misma actividad había sido revelada en el documento D1 (Pág. 34, Párr. [141]-[143]).

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

Sin embargo, el incluir las cantidades de los componentes y del principio activo de la formulación y los excipientes: croscarmelosa sódica y estearato de magnesio, ya está divulgado en el documento D2 que se refiere a composiciones farmacéuticas en forma de dispersión sólida que comprenden un antagonista de la neuroquinina, en particular amida de un acilaminoalquenilamida, en donde la formulación comprende excipientes comúnmente empleados; igualmente, D2 menciona que las composiciones son estables en condiciones de almacenamiento a 25°C y 60% de humedad relativa en recipientes cerrados y abiertos y a 40°C y 75% de humedad relativa en recipientes cerrados y abiertos (Resumen, Pág. 1, Párr. [0007]; Pág. 2, Párr. [0027]; Pág. 3, Párr. [0028]-[0029]; Pág. 4, Párr. [0043]; Párr. [0049]; Párr. [0053]; Párr. [0056]; Pág. 5, [0062], tabla 1; Párr. [0066]; Pág. 7, Párr. [0077], Tabla 10; Pág. 7 y 8, Párr. [0083]).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir las cantidades de los componentes y principio activo de la formulación y los excipientes: croscarmelosa sódica y estearato de magnesio 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 la composición farmacéutica comprende 30 mg a 200 mg o 50 mg a 175 mg de un agente de relleno seleccionado de celulosa (Pág. 7, Párr. [0077], Tabla 10). Aunque el documento D2 menciona que la composición farmacéutica comprende 10 mg de desintegrante (Pág. 7, Párr. [0077], Tabla 10; Párr. [0041]), resulta obvio para la persona medianamente versada en la materia emplear como desintegrante la croscarmelosa sódica, ya que es conocida y ampliamente utilizada en la industria³.

3

https://books.google.com.co/books/about/Handbook_of_Pharmaceutical_Excipients.html?hl=es&id=3q6qP

Resolución N° 66655

Ref. Expediente N° NC2019/0005070

Las reivindicaciones dependientes 2 a 6 tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 6 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la composición farmacéutica de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

6.4. Respuesta a los argumentos del solicitante

El solicitante manifiesta que: *“(...) las características del capítulo reivindicatorio previamente presentado no se encuentran divulgadas o sugeridas en los documentos citados por el examinador, por lo tanto, las reivindicaciones actuales son novedosas e inventivas a la luz del estado del arte (...)”*.

Esta Oficina considera que, contrario a lo que manifiesta el solicitante, las características técnica de la formulación farmacéutica reivindicada sí estaban sugeridas por el estado de la técnica, toda vez que los documentos D1 y D2 se refiere a composiciones farmacéuticas que tienen el mismo principio activo, los excipientes tan ampliamente utilizados en la industria farmacéutica como son la celulosa microcristalina y los desintegrantes y el estearato de magnesio, resulta obvio para la persona medianamente versada en la materia la formulación farmacéutica propuesta por la presente solicitud de patente.

El solicitante indica lo siguiente: *“(...) El solicitante cree firmemente que un análisis de la actividad inventiva no se refiere a si el experto conoce o no los distintos excipientes o podría hacer una formulación de la presente reivindicación 1, sino que el experto, partiendo de D1 en combinación con D2, llegaría a la presente invención (...)”*.

Vale la pena aclararle al solicitante que la persona medianamente versada en la materia es el técnico común que tiene conocimiento no sólo sobre las enseñanzas de la solicitud y las referencias mencionadas en ella, sino también sobre lo que es de conocimiento general común en la técnica a la fecha de presentación de la solicitud. Esta persona medianamente versada en la materia tiene a su disposición los medios y la capacidad para el trabajo y la experimentación de rutina, que son normales dentro del campo técnico respectivo.

Por lo tanto, se reitera que, si bien los documentos D1 y D2 no mencionan explícitamente que el desintegrante es croscarmelosa sódica utilizado en la formulación de la presente solicitud, no obstante, es un excipiente de primera elección en las áreas de formulación de medicamentos en la industria farmacéutica, el cual presenta un muy buen comportamiento en cuanto a propiedades de disolución y de estabilidad farmacéutica³.

wAACAAJ&redir_esc=y

³ Ibidem



Resolución N° 66655

Ref. Expediente N° NC2019/0005070

El solicitante señala lo siguiente: “(...) se demostró que no todas las formulaciones pueden utilizarse con éxito para hacer una formulación estable a largo plazo (estable menos de 9 meses) que comprenda el compuesto 1, el cual es diferente del documento D2. Esto se ilustró mediante los datos de estabilidad y disolución de los Ejemplos 1, 2 y 4 de la presente invención. Por tanto, la resolución del presente problema objetivo no puede verse como un trabajo de rutina, y la técnica anterior debe contener una motivación específica para que el experto en la materia llegue a la presente invención (...)”.

Los datos de estabilidad presentados por el solicitante en su respuesta tanto en el radicado N° NC2019/0005070 el 19 de octubre de 2020 como en el radicado N° NC2019/0005070 el 25 de enero de 2021, si bien conlleva un esfuerzo, se considera que sí forman parte de la rutina normal de formulación de medicamentos. Una de las condiciones que debe tener en cuenta el formulador es que la composición sea estable y cumpla con todos los parámetros farmacocinéticos y de farmacotecnia; además, de acuerdo con los resultados presentados por el solicitante, la forma farmacéutica de interés es la cápsula la cual es utilizada amplia por sus ventajas a la hora de formular un medicamento, entre ellas se encuentra la facilidad en su fabricación, requiere pocos excipientes y se puede controlar más fácilmente sus condiciones de estabilidad al medio ambiente o posibles incompatibilidades en las distintas etapas de fabricación⁴.

El solicitante observa lo siguiente: “(...) el examinador no dice nada en su respuesta sobre los datos que muestran que existe un problema para hacer una formulación estable a largo plazo que comprenda 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il-4-(2- (pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)-bencil)-piperazina-1-carboxilato (Compuesto 1) (...)”.

Los datos presentados por el solicitante son una confirmación de un efecto que debe tener toda formulación farmacéutica: ser estable. Esta condición se logra gracias a los excipientes utilizados que, como reconoce el solicitante, son ampliamente utilizados y forman parte de la rutina de formulación. Además, los datos revelados no muestran un comparativo entre la formulación propuesta y otra formulación que contenga el principio activo 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il-4-(2- (pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)-bencil)-piperazina-1-carboxilato junto con otros excipientes y se evidencie realmente el problema de estabilidad que se quiere solucionar.

Simplemente el solicitante utiliza excipientes convencionales en una formulación ya conocida para lograr una estabilidad mejorada, lo cual es un efecto esperado, por lo tanto, se sostiene que el problema técnico objetivo es ¿Cómo modificar la formulación conocida en D1 con el fin de obtener una formulación alternativa?

El solicitante argumenta lo siguiente: “(...) Considerando que los Anexos 4, 5, 6 mostraron que las composiciones que comprendían un portador polimérico (PVP K30) no tenían estabilidad a largo plazo, el seleccionar una composición de las tablas 4, 9, 10 y 14 parece ser incompatible con la presente invención. Por tanto, frente al documento D2, el experto

⁴ Vila, J. (2001). Tecnología farmacéutica. Ed. Síntesis S.A. Vol. II. pp. 55-155.

Resolución N° 66655

Ref. Expediente N° NC2019/0005070

en la técnica probablemente empezaría por la formulación de la mezcla de polvos de la tabla 1 (...)”.

Cabe recordar que el estado de la técnica es todo lo que se encuentra publicado antes de la fecha de prioridad. En este caso, no se puede tomar solamente como estado de la técnica los ejemplos del documento D2, también se tiene en cuenta la información contenida en la descripción. Es por ello que los excipientes: croscarmelosa sódica y estearato de magnesio, estaban sugeridos en el documento D2 que se refiere a composiciones farmacéuticas en forma de dispersión sólida que comprenden un antagonista de la neuroquinina, en particular amida de un acilaminoalquenilamida, en donde la formulación comprende excipientes comúnmente empleados (Resumen, Pág. 1, Párr. [0007]; Pág. 2, Párr. [0027]; Pág. 3, Párr. [0028]-[0029]; Pág. 4, Párr. [0043]; Párr. [0049]; Párr. [0053]; Párr. [0056]; Pág. 5, [0062], tabla 1; Párr. [0066]; Pág. 7, Párr. [0077], Tabla 10).

Se reitera que el documento D2 menciona que la composición farmacéutica comprende 30 mg a 200 mg o 50 mg a 175 mg de un agente de relleno seleccionado de celulosa (Pág. 7, Párr. [0077], Tabla 10). Aun cuando el documento D2 menciona que la composición farmacéutica comprende 10 mg de desintegrante (Pág. 7, Párr. [0077], Tabla 10; Párr. [0041]), resulta obvio para la persona medianamente versada en la materia emplear como desintegrante la croscarmelosa sódica⁵, ya que es conocida y ampliamente utilizada en la industria, tal como se ha explicado anteriormente.

SÉPTIMO: Que de acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2019/0005070 el 19 de octubre de 2020 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, el título de la invención quedará de la siguiente manera: FORMULACIONES FARMACÉUTICAS DE DOSIFICACIÓN SÓLIDA QUE COMPRENDE CARBOXILATO 1, 1, 1, 3, 3, 3-HEXAFLUOROPROPAN-2-IL) -4-(2-(PIRROLIDIN-1-IL)-4-(TRIFLUOROMETIL) BENCIL) PIPERAZINA-1”.

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 “FORMULACIONES FARMACÉUTICAS DE DOSIFICACIÓN SÓLIDA QUE COMPRENDE CARBOXILATO 1, 1, 1, 3, 3, 3-HEXAFLUOROPROPAN-2-IL) -4-(2-(PIRROLIDIN-1-IL)-4-(TRIFLUOROMETIL) BENCIL) PIPERAZINA-1”.

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a H. LUNDBECK A/S, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante el Superintendente

⁵ <https://revistas.unal.edu.co/index.php/rccquifa/article/view/54211/53492>



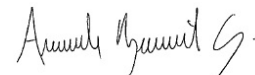
Resolución N° **66655**

Ref. Expediente N° NC2019/0005070

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., el 13 de octubre de 2021



ANDRÉS BARRETO GONZÁLEZ
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Firmado digitalmente
por: ANDRÉS
BERNARDO BARRETO
GONZALEZ
Fecha: 2021.10.13
23:01:32 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.