

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 43739

Ref. Expediente N° NC2020/0015772

Por la cual se deniega una Patente de Invención

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 24 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 15 de diciembre de 2020 con el N° NC2020/0015772, por ALBIREO AB, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “FORMULACIÓN FARMACÉUTICA DE ODEVIXIBAT”, que corresponde a la solicitud internacional PCT/SE2019/050603 del 20 de junio de 2019.

Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 920 el 8 de marzo de 2021, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

Que realizado el examen de fondo mediante Oficio No. 4080 de 15 de marzo de 2023, 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.

Que el solicitante presentó junto a la respuesta radicada el 8 de junio de 2023 bajo el No. NC2020/0015772 nuevas reivindicaciones 1 a 20 que reemplazan las originalmente presentadas, se acepta este último capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

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.”*

Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 20 no cumplen los requisitos indicados. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de proporcionar una formulación farmacéutica, pediátrica de odevixibat, que comprende una pluralidad de pequeñas partículas (pág. 1, líneas 8 y 9).

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio proporciona una formulación multiparticulada que contiene dosis bajas de odevixibat con un equilibrio óptimo entre el tamaño de partícula y el volumen de dosis (pág. 3, líneas 21 a 25).

Reivindicaciones

Resolución N° 43739

Ref. Expediente N° NC2020/0015772

En virtud de lo dispuesto en el artículo 30, de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina que señala:

“Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. Las reivindicaciones podrán ser independientes o dependientes. Una reivindicación será independiente cuando defina la materia que se desea proteger sin referencia a otra reivindicación anterior. Una reivindicación será dependiente cuando defina la materia que se desea proteger refiriéndose a una reivindicación anterior. Una reivindicación que se refiera a dos o más reivindicaciones anteriores se considerará una reivindicación dependiente múltiple”.

Las reivindicaciones presentan las siguientes observaciones:

La reivindicación 1 no es concisa, ya que supuestamente se pretende reclamar una formulación farmacéutica, pero no se incluye en ellas todas las características técnicas esenciales que así permitan identificarla ya que no se observan los excipientes que hacen parte de la formulación tanto del núcleo como del recubrimiento.

Adicionalmente, y tal como se señaló en el examen de fondo, la reivindicación 1 no es clara porque según se observa en reivindicaciones dependientes, como por ejemplo la reivindicación 12, se pretende reclamar una forma específica cristalina de odevixibat, la cual tampoco se contempla en la reivindicación 1, que sería una característica técnica esencial que debería ser contemplada en la reivindicación principal 1.

La reivindicación 18 no es clara cuando reclama: *“caracterizada porque odevixibat está presente como un hidrato cristalino de odevixibat”*, ya que cualquier forma cristalina debe reivindicarse incluyendo todos los parámetros que la diferencien y caractericen y en el caso de los picos específicos de difracción de rayos X se deben incluir no solo los representativos sino todos los que hacen parte de determinada forma cristalina.

Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 20 de junio de 2018, 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	US2013225511	“IBAT inhibitors for the treatment of liver diseases”	29 de agosto de 2013
D2	US5384130	“Spherical seed cores, spherical granules and process for production thereof”	24 de enero de 1995

El documento D1¹ divulga inhibidores de IBAT específicos, útiles en la profilaxis y/o tratamiento de una enfermedad hepática y composiciones que comprenden estos inhibidores de IBAT, un método para el tratamiento de los trastornos y un kit que comprende las sustancias o las composiciones. En donde el compuesto odevixibat se encuentra revelado en el ejemplo 5 (resumen, ejemplo 5).

¹https://p.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=US&NR=2013225511A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20130829&DB=EPODOC&locale=es_LP

Resolución N° 43739

Ref. Expediente N° NC2020/0015772

El documento D2² divulga partículas esféricas que comprenden un núcleo y un recubrimiento que comprenden al menos 50% en peso de celulosa microcristalina que tiene un grado medio de polimerización de 60 a 375, en los que los núcleos esféricos tienen un tamaño de partícula medio de 100 a 1000 µm (resumen).

Examen de Patentabilidad

De acuerdo con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el cual se establecen los requisitos de patentabilidad objeto de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad.

Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2020/0015772 del 8 de junio de 2023) refiere a: *“Una formulación farmacéutica de odevixibat, caracterizada porque comprende una pluralidad de partículas, en donde cada partícula tiene un tamaño entre 0.1 y 1.5 mm y comprende: a) un núcleo, y b) una capa de recubrimiento que rodea el núcleo, donde la capa de recubrimiento comprende odevixibat, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el valor d90 para la distribución del tamaño de partícula de los aglomerados de odevixibat en la capa de recubrimiento es menor de 15 µm; donde cada partícula contiene odevixibat, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en una cantidad de 0.1% p/p a 5.0% p/p basado en el peso total de la partícula, y en el que cada partícula de la formulación contiene sustancialmente la misma cantidad de odevixibat (...)”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
Una formulación farmacéutica	Formulación farmacéutica (ejemplo 17)	Composiciones en polvo (ejemplos 4 y 14)
caracterizada porque comprende una pluralidad de partículas,	Pluralidad de partículas (ejemplo 17)	Núcleos tipo semilla esféricos/gránulos esféricos (resumen; reivindicaciones 1 y 12 a 15)
en donde cada partícula tiene un tamaño entre 0.1 y 1.5 mm y comprende: a) un núcleo, y b) una capa de recubrimiento que rodea el núcleo, donde la capa de recubrimiento comprende odevixibat, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el valor d90 para la distribución del tamaño de partícula de los aglomerados de odevixibat en la capa de recubrimiento es menor de 15 µm;	No menciona	Núcleos tipo semilla esféricos con tamaño preferible entre 200 a 700 micras (0,2 a 0,7 mm) (col. 3, línea 30)
odevixibat	Odevixibat (tabla 1, ejemplo 5)	No menciona
donde cada partícula contiene odevixibat, o una de sus sales	10 mg por cápsula de 549.4 mg (equivalente al 1.82%)	No menciona

²https://lp.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=es_LP&FT=D&date=19950124&CC=US&NR=5384130A&KC=A



Resolución N° 43739

Ref. Expediente N° NC2020/0015772

farmacéuticamente aceptables, en una cantidad de 0.1% p/p a 5.0% p/p basado en el peso total de la partícula, y en el que cada partícula de la formulación contiene sustancialmente la misma cantidad de odevixibat	(ejemplo 17)	
---	--------------	--

El documento D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga distintas formulaciones farmacéuticas que comprenden una pluralidad de partículas y entre sus principios activos se encuentra el Odevixibat, en donde el principio activo puede encontrarse en cantidad de 10 mg por cápsula de 549.4 mg (equivalente al 1.82%) (ejemplo 17; tabla 1-ejemplo 5)

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y la formulación divulgada en el documento D1, consiste en que cada partícula tiene un tamaño entre 0.1 y 1.5 mm y en el que el valor d90 para la distribución del tamaño de partícula de los aglomerados de odevixibat en la capa de recubrimiento es menor de 15 µm.

El efecto que se obtiene con esta diferencia, es que se puede diseñar una formulación que tenga una buena palatabilidad, un equilibrio óptimo entre el tamaño de partícula y el volumen de dosis.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar las formulaciones conocidas en el documento D1 con el fin de obtener formulaciones de odevixibat con un equilibrio entre el tamaño de partícula y el volumen de dosis?

Sin embargo, proponer formulaciones tipo partículas que contengan un tamaño entre 0.1 y 1.5 mm ya se encontraba divulgado en el documento D2, el cual es un documento que se refiere a partículas esféricas que comprenden un núcleo y un recubrimiento que comprenden al menos 50% en peso de celulosa microcristalina que tiene un grado medio de polimerización de 60 a 375, en los que los núcleos esféricos tienen un tamaño de partícula medio de 100 a 1000 µm. Particularmente, el documento D2 señala núcleos tipo semilla esféricos con tamaño preferible entre 200 a 700 micras (0,2 a 0,7 mm) (col. 3, línea 30). Con respecto a la característica relacionada con que el valor d90 es menor de 15 µm no se observa que éste genere algún efecto técnico a las partículas reclamadas y de hecho llama la atención la información del capítulo descriptivo, en donde puede observarse en las tablas 5 y 7 del ejemplo 1, que las partículas probadas y/o ensayadas tenían un d90 = 20µM (mayor que el reclamado) en ambos casos, lo cual confirma que el valor de menor a 15µM no es más que un parámetro de caracterización que no genera un efecto técnico.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir la característica del tamaño de partícula entre 200 a 700 micras de los núcleos esféricos del documento D2, en las formulaciones del documento D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

En el ejemplo 17 del documento D1 se señala que el compuesto inhibidor de IBAT del Ejemplo 14 se disuelve junto con etilcelulosa e hidroxipropilcelulosa en etanol al 99%. A continuación, la mezcla se pulveriza sobre las esferas sin par en un aparato de lecho fluidizado. Posteriormente, los gránulos se secan y airean para eliminar el etanol residual. A continuación, la dispersión de Eudragit L100-55 con la adición de citrato de trietilo se pulveriza sobre las perlas de fármaco en un aparato de lecho fluidizado.

Resolución N° 43739

Ref. Expediente N° NC2020/0015772

Posteriormente, las perlas recubiertas se introducen en cápsulas de gelatina dura después de secarlas y tamizarlas.

En el documento D2 se enseña que los gránulos esféricos se pueden preparar basado en los siguientes pasos: mientras se giran los núcleos de semilla esféricos en una máquina de corte centrífuga de tipo fluidizado, se rocía sobre ellos una solución acuosa de aglutinante. Simultáneamente, se alimenta un polvo que contiene un ingrediente farmacológicamente activo y, si es necesario, un excipiente para recubrir los núcleos esféricos de semillas con el polvo para formar gránulos elementales. Alternativamente, mientras se fluidifican los núcleos esféricos de semillas en un aparato de recubrimiento de lecho fluidizado, se rocía sobre ellos una solución acuosa de aglutinante en la que se disuelve o suspende un ingrediente farmacológicamente activo, para recubrir los núcleos esféricos de semillas con polvo que contiene un ingrediente farmacológicamente activo y formar gránulos elementales. Si es necesario, los gránulos elementales se secan. Luego se rocía una solución o suspensión acuosa de un agente de recubrimiento y los gránulos recubiertos se secan para formar una capa de recubrimiento, formando así gránulos esféricos. El recubrimiento está destinado, entre otras cosas, a ser resistente a la humedad, capaz de enmascarar cualquier sabor amargo, permitir la disolución entérica o la liberación sostenida, y similares. Alternativamente, cuando los núcleos esféricos de las semillas se recubren con un polvo que contiene un ingrediente farmacológicamente activo, se puede rociar simultáneamente una solución o suspensión acuosa de un agente de recubrimiento (col. 4, línea 58 a col 5, línea 13)

Las reivindicaciones dependientes 2 a 20 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la formulación de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

Respuesta a los argumentos del solicitante

El solicitante presenta los siguientes argumentos frente a las objeciones realizadas en el examen de patentabilidad:

1) Señala el solicitante, que se presenta un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 20 reivindicaciones y con el cual se subsanan las objeciones realizadas por claridad y concisión. Menciona el solicitante que: “[...] *no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones planteadas por el examinador en su concepto técnico.* [...]”.

2) Frente al requisito de nivel inventivo y el documento D1, el solicitante manifiesta que: “[...] *es importante señalar que el compuesto del Ejemplo 17 no es odevixibat sino otro inhibidor de IBAT conocido como “elobixibat”, que es el compuesto 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7- metiltio-8-(N-((R)-1'-fenil-1'-[N'-(carboximetil)-carbamoil]metil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina . Odevixibat, por otro lado, es el compuesto 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)-α-[N-((S)-1-carboxipropil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoil metoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina [...]*”. Señala que, el documento D1 no hace mención acerca de las complicaciones derivadas de la mala solubilidad del ingrediente activo en agua y que no señala los aglomerados de odevixibat en suspensiones acuosas de revestimiento y las dificultades para obtener una alta uniformidad de dosis en tales circunstancias. En consecuencia, el solicitante manifiesta que D1 no proporciona ninguna orientación al experto en la materia sobre cómo resolver el problema relacionado con proporcionar una formulación multiparticulada de odevixibat que tenga una distribución uniforme del ingrediente activo (es decir, uniformidad de dosis alta).

Resolución N° 43739

Ref. Expediente N° NC2020/0015772

3) Con respecto al documento D2, el solicitante manifiesta que: “[...] el documento D2 se refiere a gránulos esféricos que comprenden núcleos de semillas esféricos recubiertos con ingredientes activos. El problema a resolver por D2 se refiere a la agregación de los gránulos cuando se disuelven los núcleos de semillas compuestos de sacarosa o sacarosa/almidón, lo que hace que la superficie se vuelva pegajosa. La solución proporcionada por D2 es proporcionar núcleos de semillas que no se desintegren y que contengan al menos un 50 % de celulosa microcristalina. El tamaño de partícula de los núcleos de semilla de celulosa microcristalina de D2 es de 100 a 1000 μm (de 0,1 a 1,0 mm), y más preferiblemente de 200 a 700 μm (de 0,2 a 0,7 mm). Si el experto en la materia hubiese combinado las enseñanzas de D1 y D2, habría reemplazado los núcleos sin par de D1 con los núcleos de celulosa microcristalina de 0,1 a 1,0 mm, como se describe en D2 [...]”. Por lo tanto, el solicitante concluye que a partir de las enseñanzas de los documento D1 y D2 no se habría llegado de manera obvia a la materia de la presente solicitud.

Frente a los anteriores argumentos, esta Oficina se permite indicar, respectivamente lo siguiente:

1) A pesar de haber tenido la oportunidad procesal en la respuesta al primer examen de patentabilidad, el solicitante no realizó una definición completa, clara y concisa de la composición farmacéutica de interés en la reivindicación principal 1. No se observa una formulación que defina cuáles son los componentes tanto del núcleo como de la capa de recubrimiento, con sus respectivas cantidades o proporciones. Además, tampoco realizó la aclaración con respecto a la forma cristalina que aparentemente hace parte de la composición de la reivindicación principal 1. Finalmente, el solicitante mantuvo la reivindicación 18 (anterior reivindicación 15), en la cual no se define correctamente el hidrato cristalino de odeixibat. Por lo tanto, la objeción por incumplimiento del artículo 30 de la decisión 486 de 2000, se mantiene.

2) Frente al requisito de nivel inventivo y particularmente con respecto a los argumentos frente al documento D1, en primer lugar es necesario aclarar, que no se cometió un error por parte de esta Oficina al señalar que el compuesto odeixibat se encuentra anticipado en el ejemplo 5 (más no el ejemplo 17), tal como se señaló en el examen de fondo y en la presente decisión. El ejemplo 17 contempla otras características técnicas esenciales que junto al ejemplo 5 son complementarios y por eso en la tabla anteriormente trasladada, se señaló que dicho odeixibat se encuentra anticipado en el ejemplo 5. En segundo lugar, luego de analizar los argumentos del solicitante, llama la atención especial el hecho de que no se presentan argumentos, ensayos o pruebas que permitan identificar la ventaja técnica de la composición reclamada, puesto que el solicitante manifiesta ventajas asociadas al método de preparación, pero cuando se trata de hacer énfasis en el efecto superior de la composición, no se encuentra más que el argumento que señala la diferencia en el tamaño de partícula y el valor d90. Tal como se observó anteriormente, el tamaño de partícula se encontraba anticipado y sugerido en el documento complementario D2 y en el caso del valor d90, como se manifestó en el examen de patentabilidad, no se observa alguna ventaja asociada hacia dicho parámetro puesto que ni siquiera se ensayaron partículas con el d90 reclamado, sino que se realizó con partículas que tenían un d90 superior (20 μm).

3) Finalmente, frente al documento D2 y tal como se señaló en ocasión anterior, puede que dicha anterioridad tenga algunas otras diferencias con la composición reclamada en la presente solicitud, pero lo anterior no le resta la importancia relacionada con que está sugiriendo núcleos tipo semilla esféricos con tamaño preferible entre 200 a 700 micras (0,2 a 0,7 mm) (D2: col. 3, línea 30). Finalmente, no se observa que el solicitante haya realizado alguna comparación que permita identificar la ventaja técnica de las

Resolución N° 43739

Ref. Expediente N° NC2020/0015772

formulaciones de la presente solicitud, frente a las que se revelaban en el estado del arte. Es por tanto que el requisito de nivel inventivo no se observa superado.

Que de acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2020/0015772 del 8 de junio de 2023, el título de la invención quedará de la siguiente manera: "FORMULACIÓN FARMACÉUTICA DE ODEVIXIBAT, CARACTERIZADA POR QUE INCLUYE UNA PLURALIDAD DE PARTÍCULAS CON UN TAMAÑO ENTRE 0,1 Y 1,5 MM".

Con fundamento en las anteriores consideraciones, la Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE

ARTÍCULO 1: Denegar la patente de invención a la solicitud que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), para la creación titulada:

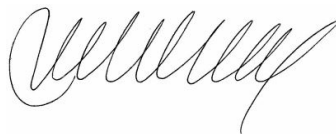
"FORMULACIÓN FARMACÉUTICA DE ODEVIXIBAT, CARACTERIZADA POR QUE INCLUYE UNA PLURALIDAD DE PARTÍCULAS CON UN TAMAÑO ENTRE 0,1 Y 1,5 MM"

ARTÍCULO 2: Notificar el contenido de la presente resolución a ALBIREO AB advirtiéndolo que contra ella procede el recurso de reposición, ante la 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., el 31 de julio de 2023

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



Firmado digitalmente
por: MARIA DEL
SOCORRO PIMIENTA
CORBACHO
Fecha: 2023.07.31
17:00:39 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.