

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 76564

Ref. Expediente N° 14008053 000017

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

En ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en el numeral 34 del artículo 3 del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO

PRIMERO: Que mediante Resolución No. 82232 del 20 de octubre de 2015, la Superintendencia de Industria y Comercio denegó patente de invención a la creación denominada: “COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA EN FORMA DE TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA CONTENIENDO PIRFENIDONA Y PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACIÓN”, con fundamento en el artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, al estimar que la invención en estudio no cumplió con el requisito de nivel inventivo.

SEGUNDO: Que mediante escrito radicado en esta Entidad el 11 de diciembre de 2015, con el No. 14-008053-00017-0000, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, la sociedad CELL THERAPY AND TECHNOLOGY S.A DE C.V. interpuso recurso de reposición contra la citada Resolución, con fundamento en los argumentos que a continuación se sintetizan:

En relación con el documento D1, la recurrente señala “(...) *En la fórmula divulgada en D1 (CN 101972236A) se utiliza únicamente hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilcelulosa (HMPC), mientras que en la formulación de la presente invención se usa una mezcla de celulosa microcristalina pH102, HPMC baja viscosidad y HPMC alta viscosidad. El uso de estos dos tipos de hidroxipropilmetilcelulosa le confiere a la formulación de la presente invención la característica de liberación prolongada sin la necesidad de excipientes adicionales como los requeridos en las formulaciones del CN 101972236A (ácido esteárico, alcohol estearílico, alcohol cetílico y propilenglicol). Así, nuestra invención es una tableta de liberación prolongada que contiene pifrenidona y HPMC de alta viscosidad y baja viscosidad, principalmente, así como su proceso de obtención (...)*”.

Respecto a la anterioridad D2, la recurrente argumenta que “(...) *describe, entre otra información, sistemas con recubrimiento de barrera soluble o erosionable en donde la barrera se disuelve o erosiona después de un período de retraso especificado después de lo cual el fármaco se libera rápidamente desde el depósito del núcleo (...)* De lo anterior es claro que D2 hace referencia a sistemas cronotrópicos como lo es un núcleo que contiene el fármaco en capas con hidroxipropil metil celulosa (HPMC). El tiempo de retraso antes de la liberación del fármaco se controla por el espesor y el grado de viscosidad de la capa de HPMC. Después de la erosión o disolución de la capa de HPMC, observó un pulso distinto. Por lo que, el sistema cronotrópico es completamente diferente al reclamado en la presente solicitud, esto es, mientras en D2 se da a conocer un sistema de liberación pulsátil, en la presente invención, se muestra una liberación prolongada continua (...)”.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 76564

Ref. Expediente N° 14008053 000017

Frente al nivel inventivo señala que “(...) En la solicitud de patente publicada con número CN 101972266 A, se presenta evidencia de los parámetros farmacocinéticos en el plasma sanguíneo para la tableta de liberación prolongada de 400 mg cuya C_{max} = 8.15 $\mu\text{g/mL}$ se alcanza en menos de una hora (T_{max} = 0.46h). En el documento Anexo II se presentan los gráficos de los promedios de las concentraciones plasmáticas así como la estadística descriptiva de los parámetros farmacocinéticos que resultaron del protocolo del Estudio de Farmacocinética de un Preparado Farmacéutico de Pirfenidona Tabletas de liberación prolongada de 600 mg obteniendo un C_{max} 2.5 $\mu\text{g/mL}$ que se logra hasta 3.5 horas (T_{max}) después de la administración del fármaco. Este resultado evidencia una importante ventaja de la formulación ya que al tener concentraciones plasmáticas tan bajas en la sangre (una cuarta parte de la alcanzada por la formulación CN 101972236 A, durante la vida media del fármaco, los efectos secundarios mencionados son considerablemente menores por lo que esta formulación fomenta el apego a tratamiento, ya que al administrar la dosis total necesaria (600 mg de pirfenidona) de forma paulatina, los efectos como mareo, vómito, pérdida de peso que se manifiestan al momento de la toma de pirfenidona en formulaciones previas a la reivindicada, no aparecen (Ojeda y colaboradores. Anexo III). Por lo que, es evidente que la diferencia en las concentraciones plasmáticas (C_{max}) es de 4 veces mayor en D1 y es alcanzada en menos de una hora, comparada con la obtenida en nuestra formulación a las 3.5 horas. Efectivamente el T_{max} es casi el mismo, sin embargo, como ya hemos señalado la ventaja en las concentraciones es contundente ya que le brinda un nivel de certeza al uso farmacológico asegurando que el paciente tendrá la dosis necesaria, de acuerdo con la indicación médica correspondiente en comparación con el arte previo en donde no hay mención de dicha ventaja como se puede observar en el mencionado Anexo II (...).”

Adicionalmente indica la recurrente que “(...) nos permitimos anexar un estudio reciente correspondiente a los resultados obtenidos con la formulación prolongada de pirfenidona, reclamada en nuestra solicitud, aplicada en el tratamiento de la enfermedad de hígado graso no alcohólico (...) La esteatosis e inflamación hepáticas son disminuidas por pirfenidona de liberación prolongada. Además, IL-17 y otros mediadores proinflamatorios son disminuidos junto con receptores CB1 y CB2 los cuales son moduladores por PFD-liberación prolongada en un modelo murino de esteatohepatitis no alcohólica (Anexo IX).”

Manifiesta por otra parte que “(...) En contestación a la evaluación de la Superintendencia en cuanto a la farmacocinética de la composición reclamada, es de nuestro interés adicionar como evidencia, los resultados (recientemente obtenidos y en proceso de ser publicados) de un estudio realizado con un total de 24 sujetos (...) Todos los voluntarios recibieron por vía oral dos tabletas de 600 mg de Pirfenidona de liberación prolongada con la formulación reclamada en la presente invención, en la mañana y en ayunas (...) La pirfenidona fue bien tolerada ya que no hubo retiros y eventos adversos graves en este estudio. En general, 7 de los 24 sujetos (29,1%) informaron de al menos 1 evento adverso que generalmente se produjeron 2 horas después de la administración del medicamento en ayuno (...).”

Por lo anterior, concluye que “Los parámetros farmacocinéticos de una formulación de liberación prolongada de pirfenidona de conformidad con la Reivindicación 1 de la presente solicitud, son modificados por el grado de deterioro de la función hepática ratificando la dosis de administración de dos veces al día para mantener la exposición al fármaco suficiente con valores similares en los parámetros de (AUC, C_{max} y $T_{1/2}$) entre pacientes con cirrosis Child Pugh grado A y grado B (...). Estas comparaciones farmacocinéticas no han sido consideradas en el arte previo, es decir D1, lo cual demuestra la biodisponibilidad de la composición farmacéutica en pacientes, y una ventaja técnica claramente demostrada

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 76564

Ref. Expediente N° 14008053 000017

(...) El documento D1, el documento D2, o su combinación no resulta anterioridad válida capaz de afectar la novedad y nivel inventivo de la invención de la presente solicitud”.

Finalmente la recurrente indica que a la presente solicitud de patente le fue concedida patente por las Oficinas de Patentes de México, Iraq y Panamá.

TERCERO: Que requerida la sociedad opositora LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO, LAFRANCOL S.A.S., para que se pronunciara respecto a las pruebas allegadas con el recurso, esta no hizo manifestación alguna.

CUARTO: Que dentro del contexto antes descrito, esta Entidad procede a resolver el recurso de reposición interpuesto teniendo en cuenta los argumentos de las partes en los siguientes términos:

En relación con el documento D1 es importante aclarar a la recurrente que se considera el documento más cercano a la invención porque divulga una composición farmacéutica que comprende 400 mg de pirfenidona, 150 mg de hidroxipropilmetilcelulosa, 50 mg de celulosa microcristalina, 3 mg de dióxido de silicio y 1.5 mg de estearato de magnesio (ejemplo 1, pág. 4, párr. 3,17, 21 y 27); de tal manera que la diferencia entre la actual solicitud de patente de invención y lo divulgado en D1 radica en la concentración de la celulosa microcristalina y del dióxido de silicio, en que la HPMC es una combinación de materia prima de alta y baja densidad y en que el agente lubricante es estearil fumarato en una cantidad específica. Adicionalmente, asiste razón a la recurrente en el sentido de que las formulaciones divulgadas en D1 corresponden a sistemas recubiertos mientras que la formulación reclamada en la presente solicitud de patente de invención no lo es, ya que la mezcla de HPMC de diferentes densidades con el resto de excipientes constituye una matriz de liberación del fármaco.

En cuanto al documento D2 se advierte que su importancia radica en que enseña la utilidad de las HPMC de diferentes grados de viscosidad para el diseño de formas farmacéuticas de liberación controlada (Pág. 373, párr. 3 a pág. 375, párr. 2) y que el estearil fumarato de sodio es un lubricante utilizado en formulaciones de tabletas (Pág. 890, Tabla 5). De igual forma, D2 establece que el tiempo de retraso de liberación del fármaco es controlado por el grosor y el grado de viscosidad de la cubierta de HPMC, lo que le sugiere a la persona versada en la materia seleccionar HPMC con diferentes grados de viscosidad para modular la liberación del fármaco. Sin embargo, le asiste la razón a la recurrente en el sentido que D2 hace referencia a sistemas cronotrópicos como lo es un núcleo que contiene el fármaco en capas, en donde después de la erosión o disolución de la capa de HPMC, se observó un pulso distinto. De tal forma que, como lo afirma la recurrente, D2 se refiere a un sistema cronotrópico el cual es completamente diferente al reclamado en la presente solicitud de patente de invención, el cual que se encuentra referido a una matriz de liberación prolongada y continua.

Frente al nivel inventivo de la presente solicitud de patente de invención y teniendo en cuenta el problema técnico planteado, el cual consiste en proporcionar un composición farmacéutica que comprende pirfenidona en forma de tableta de liberación prolongada, en la cual el fármaco esté biodisponible durante un período de tiempo prolongado de 12 horas a partir de su administración, con el fin de disminuir los efectos secundarios que provocan que los pacientes abandonen el tratamiento sin que éste cumpla su efecto deseado, esta Oficina encuentra que:

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 76564

Ref. Expediente N° 14008053 000017

La tableta de liberación prolongada divulgada en D1 que contiene 400 mg de pirfenidona presenta un AUC de 29.92 con un T1/2 de 5.69 (hr) y un Cmax 8.15 µg/mL el cual se alcanza en menos de una hora (Tmáx= 0.46 hr). Para la tableta de liberación prolongada que contiene 600 mg de pirfenidona reclamada en la presente solicitud de patente de invención (Anexo 2, Informe del Estudio de Farmacocinética de un Preparado Farmacéutico de Pirfenidona Tabletas LP 600 mg), se obtiene un AUC de 21.21 y 25.88 con un T1/2 de 4,83 (hr) y un de Cmax de 2.5 µg/mL el cual se logra hasta 3.5 horas (Tmáx) después de la administración del fármaco. Por lo anterior, le asiste la razón a la recurrente ya que si bien el AUC y el T1/2 es casi el mismo, las concentraciones plasmáticas máximas (Cmáx) obtenidas para D1 es 4 veces mayor en menos de una hora comparada con la obtenida por la formulación reclamada en la presente solicitud de patente de invención a las 3.5 horas, lo que garantiza que el paciente recibirá la dosis necesaria, con el fin de obtener el efecto terapéutico necesario, y a su vez, con la disminución de los efectos secundarios indeseados.

En el estudio de Ojeda-Durán (Anexo 3) se indica que se observaron efectos adversos menores transitorios y que ninguno de los efectos secundarios requiere tratamiento sintomático después de los tres primeros meses. Por otra parte, ninguno de los pacientes requirieron la suspensión del tratamiento o desarrollaron fotosensibilidad en contraste con estudios anteriores (por ejemplo, la tasa de abandono de pacientes administrando 257 mg de liberación rápida pirfenidona 42%, ver página 9). Además, la farmacocinética de la pirfenidona en la formulación de liberación sostenida en los pacientes demostró que no fue necesario ajustar la dosis del fármaco en pacientes con insuficiencia renal crónica terminal (por ejemplo, tratados con hemodiálisis y con historia de peritonitis esclerosante).

Frente al estudio presentado como Anexo IX en el presente recurso, relacionado con los resultados obtenidos con la formulación prolongada de pirfenidona reclamada, aplicada al tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólico, esta Oficina encuentra que al revisar las figuras del estudio denominado "*Enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD/NASH)*" efectivamente se demuestra que la formulación de pirfenidona de liberación prolongada, reclamada en la presente solicitud de patente de invención, presenta ventajas relacionadas con: a) Disminución del proceso de esteatosis (formación de grasa en el hígado. Figura 1), b) Disminución en el contenido de macrovesículas y microvesículas de grasa en los animales tratados, al igual que disminución en la inflamación hepática (Figura 2), y c) Disminución en tejido hepático del Cnr1/receptor CB1 y a su vez, incrementa también en tejido hepático, la expresión Cnr2/Receptor CB2 (Figura 3), disminuyendo así la inflamación al nivel del hígado graso.

Con relación al estudio allegado como Anexo X denominado "PARMACOKINETICS OF THE ANTIFIBROTIC DRUG PIRFENIDONE IN CHILD PUGH A AN B CIRRHOTIC PATIENTS COMPARED TO HEALTHY AGE-MATCHED CONTROLS", presentado con el fin de demostrar la farmacocinética de la composición de liberación prolongada reclamada en la presente solicitud de patente de invención, se encuentra que efectivamente la pirfenidona es bien tolerada ya que no se presentaron retiros ni efectos adversos graves en los sujetos involucrados. Las reacciones adversas reportadas tales como náuseas y vómitos fueron de carácter leve. Además, los parámetros farmacocinéticos de la formulación de liberación prolongada de pirfenidona reclamada permiten su administración dos veces al día para mantener la exposición al fármaco en cantidad suficiente, con valores similares de AUC, Cmax y T1/2 entre pacientes con cirrosis Child Pugh grado A y grado B.

Por lo anterior, se puede concluir que la tableta de liberación prolongada de pirfenidona provee un sustancial beneficio terapéutico en lo relacionado con su farmacocinética (Anexos

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 76564

Ref. Expediente N° 14008053 000017

IX y X) y la disminución de efectos colaterales (Anexo III), en comparación con las formulaciones de pifrenidona conocidas previamente en el estado de la técnica. De tal forma, queda demostrado con los argumentos presentados por la recurrente, que ni el documento D1 ni el documento D2 o su combinación, son anterioridades válidas para afectar el nivel inventivo de la presente solicitud de patente de invención.

Por último, es importante aclarar a la recurrente que si bien para el presente caso este Despacho coincide en conceder patente, tal como lo realizaron las Oficinas de Patentes de México, Iraq y Panamá, cabe indicar que imperan, en esta materia, los principios de territorialidad, autonomía e independencia, siendo cada país autónomo e independiente al momento de conceder o denegar un privilegio de patente de invención, en virtud de sus propios análisis, exámenes de patentabilidad, el caso particular y normatividad aplicable.

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

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Revocar la decisión contenida en la Resolución No. 82232 del 20 de octubre de 2015, por medio de la cual se denegó una patente de invención.

ARTÍCULO SEGUNDO: Otorgar 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:

**“COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA EN FORMA DE TABLETAS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA CONTENIENDO PIRFENIDONA Y PROCEDIMIENTO PARA LA
FABRICACIÓN”**

Clasificación IPC: A 61K 9/16; A 61K 31/4412; A 61K 9/20.

Reivindicación(es): 1 y 2 incluidas en el radicado N° 14-008053-00013-0000

Titular(es): CELL THERAPY AND TECHNOLOGY S.A DE C.V.

Domicilio(s): Ciudad de México Distrito Federal –México-

Inventor(es): Juan Armendáriz Borunda, José Agustín Rogelio Magaña Castro, Jorge Cervantes Guadarrama

Prioridad(es) N° MX/A/2011/007675 **Fecha:** 19 de Julio de 2011. **País:** MX.

Solicitud internacional N°: PCT/MX2012/000067 **Fecha:** 13 de Julio de 2012

Vigente desde: 13 de Julio de 2012 **Hasta:** 13 de Julio de 2032

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Resolución N° 76564

Ref. Expediente N° 14008053 000017

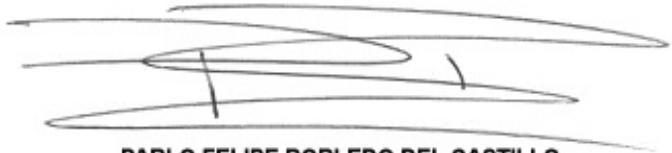
ARTÍCULO TERCERO: El titular tendrá los derechos y las obligaciones establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y en las demás disposiciones legales vigentes sobre propiedad industrial, precisando que para mantener vigente la patente se deberá cancelar la tasa anual de mantenimiento, conforme lo dispone el artículo 80 de la referida norma comunitaria.

ARTÍCULO CUARTO: Notificar el contenido de la presente Resolución a la sociedad solicitante CELL THERAPY AND TECHNOLOGY S.A DE C.V. y a la sociedad LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO, LAFRANCOL S.A.S., en calidad de opositora, advirtiéndoles que contra ella no procede recurso alguno, por encontrarse agotada la vía gubernativa.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los 4 de noviembre de 2016

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO
Superintendente de Industria y Comercio

LUZ CLEMENCIA SUAREZ DE PAEZ
notifmar@cavelier.com

TITO NOÉ PARRA MURILLO.
tparra@lafrancol.com

Elaboró: GLORIA JACQUELINE ALFONSO ROZO
Revisó: JESUS FERNEL GARCIA
Revisó: RICARDO CAMACHO GARCIA
Aprobó: JOSÉ LUIS LONDOÑO