

## PATENTE DE INVENCION QUIMICA FARMACEUTICA

**Resolución de rechazo:** Artículo 35 de la Ley 19.039 sobre Propiedad Industrial

<b>Solicitud de Patente 201800246</b>	
Tableta que comprende un núcleo interior con revestimiento entérico que comprende ácido acetilsalicílico y una capa exterior que comprende un bloqueador de ácido competitivo con potasio libre de revestimiento entérico y ácido orgánico; y método para producir la tableta.	
<b>Solicitante:</b>	TAKEDA PHARMACEUTICALS COMPANY LIMITED.
<p><b>Rechazo por nivel inventivo</b></p> <p><b>TDPI revoca</b></p> <p><b>Mejora en la estabilización de los ingredientes activos</b></p> <p><b>Efectos farmacológicos estables concomitantes a la administración</b></p>	

Con fecha veintiséis de enero del año dos mil dieciocho Takeda Pharmaceuticals Company Limited, presentó un requerimiento para una tableta que comprende un núcleo interior con revestimiento entérico que comprende AAS y una capa exterior que comprende un bloqueador de ácido competitivo con potasio libre de revestimiento entérico y ácido orgánico y el método para producir la tableta.

Por resolución definitiva del Instituto Nacional de Propiedad Industrial notificada con fecha catorce de mayo del año dos mil veintiuno, se rechazó el registro señalando que la patente no cumplía con el requisito de nivel inventivo del artículo 35 de la Ley 19.039.

El solicitante interpuso un recurso de apelación acompañando un nuevo pliego de reivindicaciones, indica que el uso de ácido acetilsalicílico (AAS), si bien tiene varios usos medicinales, su uso continuado induce o puede provocar úlcera gástrica o úlcera duodenal, de modo que la invención busca resolver el problema técnico que consiste en identificar productos farmacéuticos que eviten la inestabilidad bajo condiciones ácidas. Como solución propone una tableta que comprende un núcleo interior con revestimiento entérico que comprende AAS y una capa exterior que comprende un bloqueador de ácido competitivo con potasio, libre de revestimiento entérico y un ácido orgánico.

Después de la vista de la causa el Tribunal de Propiedad Industrial requirió un informe a fin de que la perito Vanessa Ziebrecht Rabaglio, químico farmacéutico, ilustrara sobre la

invención y sus características especiales, respecto del estado del arte conocido, especialmente los documentos D1, D2, D3, D4, D5 y D7 solos o combinados. Se le consultó sobre el empleo de inhibidores que permiten el uso continuo del ácido evitando los efectos secundarios y que analice las condiciones propuestas por la patente para otorgar estabilidad al fármaco con el fin de evitar la formación de úlceras.

En su informe la experta sostiene que el nuevo pliego de reivindicaciones presentado en esta instancia comprende una nueva cláusula principal en la cual se ha restringido el bloqueador de ácido competitivo y se agregó una capa intermedia que comprende un polímero soluble en agua el cual es uno o más tipos seleccionados del grupo que consiste de hidroxipropilcelulosa, poli(alcohol vinílico) e hidroxipropilmetilcelulosa. <sup>i</sup>

La profesional señala que el problema técnico que se pretende solucionar es proveer una tableta que tenga una alta estabilidad de vonoprazán y ácido acetilsalicílico, con el fin de evitar la formación de úlcera gástrica o duodenal, donde los efectos farmacológicos sean estables y se expresan rápidamente después de la administración. Para lo cual propone una tableta que comprende un núcleo interior con revestimiento entérico que comprende ácido acetilsalicílico, una capa intermedia que comprende un polímero soluble en agua y una capa exterior que comprende vonoprazán libre de revestimiento entérico y ácido fumárico.

Explica que la solicitud describe una tableta con alta estabilidad de sus ingredientes activos cuya actividad farmacológica se ejerce de manera estable y rápida desde su administración; donde la tableta comprende un núcleo interior, una capa intermedia y una capa exterior. (Imagen 1) <sup>ii</sup>

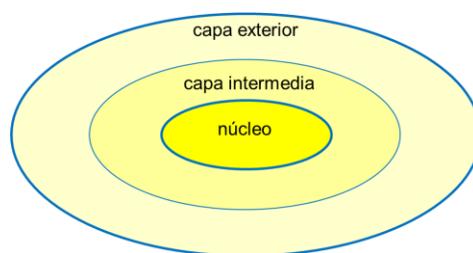


Imagen 1.-

Respecto del principio "ácido acetilsalicílico" señala que (aun) administrado en dosis bajas para suprimir enfermedades cerebrovasculares o circulatorias induce úlceras gástricas o duodenales; sin embargo dejar de tomarlo puede resultar en trombo y/o embolización, por lo que es importante continuar su administración mientras se suprime el inicio de la úlcera. Este fármaco también es usado en el tratamiento de artritis reumatoide, osteoartritis y otra similares, casos en los que la discontinuación del uso degrada la calidad de vida, por lo que se debe continuar con su administración mientras se suprime el inicio de la úlcera.

Por otra parte el **vonoprazán** es un bloqueador que suprime la secreción del ácido gástrico, provoca una acción protectora de la mucosa gástrica, y por lo tanto, sirve para la inhibición de recurrencia de las úlcera gástrica o úlcera duodenal provocadas por la administración de ácido acetilsalicílico de dosis baja o como antiinflamatorio no esteroideo.

La profesional explica que estos compuestos están disponibles pero no se conocen tabletas que los incorporen, considerando que la preparación debe ser controlada para optimizar la disolución y suprimir los efectos adversos provocados por su interacción. Para resolver

estos problemas los inventores encontraron una tableta con un núcleo, una capa intermedia y una capa exterior. El núcleo interior es una tableta con revestimiento entérico que comprende ácido acetilsalicílico; la capa exterior incorpora vonoprazán libre de revestimiento entérico y ácido fumárico, logrando alta estabilidad de los ingredientes activos, efectos farmacológicos estables que se expresan rápidamente luego de la administración. (Imagen 2) <sup>iii</sup>



Imagen 2

Respecto de los documentos citados para el rechazo señala que comprenden un núcleo interno con recubrimiento entérico que incorpora un fármaco antiinflamatorio no esteroideo y una o más capas exteriores sin recubrimiento entérico que incluyen el inhibidor de ácido. Señala que ninguno de los documentos citados como D1, D2, D3, D4, D5 y D7, divulga una formulación que muestre una capa exterior con el bloqueador de ácido (competitivo) con potasio, vonoprazán y ácido fumárico, el que presentaría un efecto inhibitorio de la secreción ácida gástrica superior en comparación a los compuestos inhibidores de la bomba de protones o antagonistas del receptor de histamina H2 descritos en D1, D4, D5 y D7.

Para la experta la conformación de la tableta analizada logra mayor estabilidad y eficacia en la inhibición de recurrencia o en la supresión del inicio de la úlcera gástrica o úlcera duodenal provocada por la administración de ácido acetilsalicílico, ya que suprime de manera efectiva la secreción del ácido gástrico y mejoraría la inestabilidad bajo condiciones ácidas, variaciones en efectos con base en polimorfismos de enzimas metabólicas e interacción entre fármacos, que son los problemas de los inhibidores de la bomba de protones conocidos en el arte previo.

Por sentencia de fecha doce de julio del año dos mil veintitrés el tribunal de apelación resuelve acoger el recurso de apelación y revocar la sentencia apelada declarando que se concede la patente solicitada, conforme al pliego de reivindicaciones presentado en la segunda instancia.

En contra de lo resuelto no se recurrió de casación.

ROL TDPI N° 001027-2021  
MAQ-CIM-AAP

MAF-AMTV  
03-08-2023

---

i R1: Una tableta caracterizada porque comprende un núcleo interior, una capa exterior y una capa intermedia entre el núcleo interior y la capa exterior, en donde el núcleo interior es una tableta con revestimiento entérico que comprende ácido acetilsalicílico; la capa intermedia comprende un polímero soluble en agua el cual es uno o más tipos seleccionados del grupo que consiste de hidroxipropilcelulosa, poli(alcohol vinílico) e hidroxipropilmetilcelulosa; y la capa exterior comprende un bloqueador de ácido competitivo con potasio libre de revestimiento entérico y ácido fumárico, donde el bloqueador de ácido competitivo con potasio es 1-[5-(2- fluorofenil)-1-(piridin-3-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-il]-N-metilmetanamina (vonoprazán) o una sal del mismo.

ii Informe pericial Vanessa Ziebrecht Rabaglio.

iii Idem.