

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:78749

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/09-139945

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, especialmente de las conferidas en el numeral 34 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO

PRIMERO: Que mediante Resolución No. 43902 del 30 de julio de 2013, la Superintendencia de Industria y Comercio denegó la patente de invención a la creación denominada "FORMAS AMORFAS ESTABILIZADAS DE MESILATO DE IMATINIB", con fundamento en el artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, al estimar que la materia reivindicada ya se encontraba sugerida por el arte previo.

SEGUNDO: Que mediante escrito radicado en esta Entidad el 13 de septiembre de 2013 con el número 09-139945-00017-0000, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, la sociedad NOVARTIS AG, interpuso recurso de reposición contra la citada Resolución, allegando un capítulo reivindicatorio modificado conformado por 2 reivindicaciones y presenta los argumentos que a continuación se sintetizan:

La recurrente sostiene que el documento D1 *"divulga una forma estable de mesilato de imatinib y también divulga una forma hidrato amorfa estable no higroscópica de mesilato de imatinib, que en general pueden ser utilizadas en la preparación de formas farmacéuticas de dosificación estables, con buenas propiedades de disolución. En otras palabras, dicha forma amorfa de mesilato de imatinib hidrato se encuentra estabilizada en sí misma, y no requiere ninguna estabilización, ni requiere excipientes adicionales para lograr su estabilidad. Por lo tanto, nada en D1 enseña o sugiere cómo estabilizar la forma amorfa de mesilato de imatinib, y menos aún que la dicha forma amorfa no hidrato requiere estabilización adicional alguna. D1 no divulga ni mucho menos enseña composiciones estabilizadas de la forma amorfa de mesilato de imatinib mediante co-molienda con excipientes, tal como las reclama la presente invención."* Agrega que como lo mostró en el anexo 1 la *"forma amorfa meta-estable de mesilato de imatinib tiene el riesgo de convertirse a una modificación más estable, tal como la forma cristalina alfa o beta"* y que de acuerdo con el estudio del anexo 1 *"se puede concluir que la forma amorfa del mesilato de imatinib no es estable a menos de se estabilice por co-molienda, respecto a la formación de forma cristalina beta (B). Sin lugar a dudas, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto reclama composiciones farmacéuticas, para las que se demonstró la estabilidad deseada, logradas mediante estabilización por co-molienda"*.

De otro lado afirma el recurrente que el documento D2 *"únicamente hace referencia a*

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:78749

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/09-139945

nanopartículas de mesilato de imatinib, con el único objetivo de mejorar su solubilidad y otras propiedades farmacocinéticas. Por lo tanto, aunque D2 mencione en el párrafo [0034] que la definición de 'estable' implica que la estructura física no se altera con el tiempo, tal como la conversión de un estado amorfo a una fase cristalina (mi traducción), el término estable en tal documento se refiere en particular a una composición nanoparticulada, mas no a composiciones como las aquí reclamadas. Además, D2 no contiene referencia alguna sobre asuntos económicos y de costeo relacionados con la producción y manufactura de imatinib, pues las composiciones comprimidas en seco de la presente invención resultan económicamente más viables que la producción de nanopartículas". Y adicionalmente afirma que este documento no menciona "el problema del mesilato de imatinib que presenta la transición de una forma polimórfica en otra. Ahora bien, vale la pena notar que el Ejemplo 1 de D2 no menciona si el mesilato de imatinib como material de partida, se utiliza en forma amorfa o en forma cristalina. De hecho, D2 no explica si el producto final se mantiene en una forma amorfa. Es claro entonces que D2 ni siquiera menciona que la forma amorfa requiere estabilización. Teniendo en cuenta lo anterior, nada en D2 podría motivar o guiar a la persona medianamente versada en la materia a estabilizar composiciones que comprenden la forma amorfa de mesilato de imatinib por co- molienda, como aquí se reclama".

El recurrente dice que D3 "describe composiciones farmacéuticas de liberación modificada que comprenden imatinib y al menos un retardante de liberación para formas sólidas de dosificación, con el fin de reducir los picos en la concentración plasmática y para mantener los niveles terapéuticos por un periodo prolongado de tiempo, lo cual, en otras palabras indica que D3 simplemente hace referencia a un problema técnico completamente diferente al problema técnico que soluciona la presente invención. Evidentemente, D3 no enseña ni mucho menos sugiere cómo estabilizar la forma amorfa del mesilato de imatinib de la materia en que se propone en la presente invención..."

Adicionalmente, afirma que "D5 solamente proporciona conceptos generales y no comprende enseñanza específica alguna respecto a los retos que implican la estabilización de la forma amorfa de mesilato de Imatinib y su tendencia a transformarse en las formas cristalinas alfa y beta, por lo que no podría guiar a la persona medianamente versada en la materia inequívocamente a la presente invención. Por el contrario, D5 explícitamente concluye que: 'Los aspectos que aún deben abordarse en los próximos años incluyen nuevas mejoras en la fabricación a gran escala, y mejores predicciones de si una combinación particular de fármaco/vehículo, llevará a una verdadera solución sólida o una dispersión parcialmente cristalina, así como si la dispersión seguirá siendo físicamente estable durante el procesamiento posterior y el almacenamiento. Claramente, la enseñanza clara y directa de D5 es que las generalizaciones y ejemplos allí mostrados no son extrapolables ni predecibles para otros sistemas farmacéuticos, como los correspondientes a la presente invención. De cualquier manera, los fármacos estudiados; en D5 son estructuralmente y bioquímicamente diferentes de mesilato de

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:78749

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/09-139945

imatinib y no existe ninguna expectativa razonable para presumir los efectos logrados con la co-molienda de este principio activo...”

Continúa argumentando que *“Pareciera que la tarea de la SIC es simplemente encontrar documentos donde se mencione el mesilato de imatinib, como D1-D3, y combinarlo de manera arbitraria con otro documento que habla de manera general de composiciones para encajar en la presente invención, sin considerar el arte previo y la presente invención como un todo. El estudio de solicitudes de patente que conduzca a ese tipo de conclusiones anticipadas corresponde abiertamente a un análisis conocido en el ámbito de patentes como ‘análisis hindsight’. Para entender el análisis equivocado que realiza la SIC, podemos citar el Manual Andino de Patentes, que indica claramente: ‘...la búsqueda de anterioridades se efectúa a posteriori, tomando como punto de partida la misma invención.’*

Afirma el recurrente que frente al argumento de la SIC en donde se menciona que no es posible demostrar de manera concreta la estabilidad a largo plazo de la composición de imatinib en su forma amorfa, *“resulta sorprendente y preocupante que la SIC para el estudio de patentabilidad de una invención, cite las normas ICH para estudios de estabilidad. Es totalmente improcedente esta aproximación, en tanto que la tarea de la SIC durante el examen de patentabilidad es verificar el cumplimiento de 3 requisitos: Novedad, Nivel Inventivo y Aplicación industrial. Es inaceptable que la SIC se arroge la responsabilidad de autoridad sanitaria en la evaluación de solicitudes de Registro Sanitario para las composiciones reclamadas. Al parecer la SIC confunde de manera alarmante sus deberes con los de la Agencia Reguladora de Medicamentos, en este caso, el INVIMA, adscrito al Ministerio de Salud...Además, de acuerdo con el estudio del Anexo 1, presentado en la respuesta al primer examen de fondo, se puede concluir que la forma amorfa del mesilato de imatinib no es estable a menos de que se utilicen estabilizadores de co-molienda, respecto a la formación de forma cristalina beta (B)...”*

TERCERO: Que dentro del contexto antes descrito, esta Entidad procede a resolver el recurso de reposición interpuesto en los siguientes términos:

En relación con los argumentos de la recurrente referentes al documento D1, se aclara que D1 sí menciona la forma amorfa del compuesto mesilato de imatinib, la cual también se conocía en WO99/03854 (pág. 1) que es estable y divulga composiciones farmacéuticas que lo contienen. En cuanto a que este documento no enseña o sugiere cómo estabilizar la forma amorfa de mesilato de imatinib, y menos aún que la dicha forma amorfa no hidrato requiere estabilización adicional alguna y que D1 no divulga ni mucho menos enseña composiciones estabilizadas de la forma amorfa de mesilato de imatinib mediante co-molienda con excipientes, tal como las reclama la presente invención, cabe recordar que esta anterioridad se tomó como arte previo para afectar el nivel inventivo y no la novedad.

Ahora bien, respecto del anexo 1, se aclara que lo mostrado allí es un ensayo del principio activo, forma amorfa de mesilato de imatinib, con diferentes estabilizadores de superficie de donde es posible concluir que con HPMC al 70 y 50 %, PVP K30 al 70 %

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:78749

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/09-139945

y Zeopharm 600 al 70 % (silicato de calcio), pasadas 4 semanas a 40°C y 75% de RH, no se detecta formación de la forma cristalina B de mesilato de imatinib y con otros estabilizadores de superficie como PEG 800 al 30 y 50 %, pluronic F68 al 30 y 50 %, HPMC al 50 %, PVP K30 + 2% SDS (50 %) y PEG 800 + 2% SDS (50 %), sí se detecta la formación de la forma cristalina B de mesilato de imatinib, de manera que el efecto de la posibilidad de la no formación de la forma cristalina B se produce por el tipo y proporción de polímero utilizados como estabilizadores de superficie divulgados en D2 y D5, y no por sólo la co-molienda de los componentes de la formulación, de la cual ya se divulgaba su aplicación en D2 y D5, con principios activos a los que se requiere mejorar su solubilidad para aumentar la biodisponibilidad como se revela en (D5).

Por otro lado, no se puede afirmar que no se haya formado dicha forma cristalina B, dado que es posible la formación de pequeñas cantidades del cristal como se explica en D5 al mencionar que: la falta de un pico de fusión en el DSC de una dispersión sólida indica que el fármaco está presente en una forma amorfa en lugar de una forma cristalina pero dado que el método es de naturaleza cuantitativa, se advierte que dicho método no puede detectar cristalinidades de menos del 2%. Además, explica que con el método de difracción de rayos X se puede identificar por separado cristalinidad en el portador; por lo tanto, es posible diferenciar entre soluciones sólidas, en las que el fármaco es una dispersión amorfa y sólidos, en los que al menos en parte está presente en la forma cristalina, independientemente de si el vehículo es amorfo o cristalino; sin embargo, cristalinidades de bajo 5 ± 10 % no se pueden detectar generalmente con difracción de rayos X. (3.3 caracterización de dispersiones sólidas).

Por lo tanto mediante lo mostrado en el anexo 1, no es posible concluir que la composición reivindicada produzca un efecto inesperado porque ya se conoce que los excipientes usados en el ensayo son útiles como estabilizadores de superficie y el ensayo consistió en probar el comportamiento de algunos de ellos, moliéndolo con el activo en diferentes proporciones, y comprobar que el cambio en un excipiente puede modificar la estabilidad de la composición, lo cual no es un efecto inesperado y menos sorprendente.

Respecto a los argumentos relacionados con D2, se aclara que dicho documento no enseña una composición exactamente como la que se reclama pues de ser así se hubiera afectado la novedad con dicho documento, pero sí revela que al principio activo imatinib mesilato se le puede reducir el tamaño de partícula en presencia de un estabilizador de superficie (párr. 126, 128, a través de molienda) y menciona también que este principio activo con al menos un estabilizador de superficie como los usados en la invención (párr. 80, 81 y 82, HPMC, PVP) y adicionalmente que la composición por este documento revelada es estable física y químicamente principalmente cuando no existe formación de una forma cristalina, como se menciona en el párr. 34, razones por las cuales se tomó como uno de los documentos del arte previo para afectar el nivel inventivo de la invención en estudio. Asimismo, es importante señalar que no es relevante que este documento no contenga referencia alguna sobre asuntos económicos y de costo relacionados con la producción y manufactura de imatinib, ya

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:78749

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/09-139945

que lo que se evalúa son las características técnicas de la composición reivindicada y el efecto técnico eventual de la presente solicitud; además dicha solicitud sólo menciona que la forma amorfa estabilizada del mesilato de imatinib ofrece un número de ventajas económicas y una mayor disolución sobre las formas cristalinas del mismo (descripción, pág. 3). Aunque el documento literalmente no hable del problema que existe al transformarse la forma amorfa en cristalina, esto se supera con las composiciones que comprenden un estabilizador de superficie por comolienda como ya se enseña en D2. Por último, el tamaño de partícula no es una característica esencial de la composición reclamada como se confirma de la lectura de la descripción ya que en ninguna parte se menciona el tamaño de partícula como parte de la composición reivindicada (ej. 3). Por lo tanto, claramente, este documento sí podría motivar u orientar a la persona medianamente versada en la materia a estabilizar composiciones que comprenden la forma amorfa de mesilato de imatinib por co- molienda.

A lo argumentado sobre el documento D3, se reitera que dicho documento sí menciona imatinib mesilato (pág. 3) que no la especifica como una forma cristalina de manera que esta corresponde a la forma amorfa, de otro lado aunque este documento literalmente no mencione cómo estabilizar la forma amorfa del mesilato de imatinib como se propone en la presente invención, porque de ser así se afectaría el requisito de novedad, sí lo sugiere cuando muestra composiciones que comprenden la forma amorfa de mesilato de imatinib y un estabilizante de superficie como HPMC.

Por otro lado, se precisa que D5 se refiere a diferentes métodos usados con los cuales se obtienen formulaciones para aumentar la biodisponibilidad de compuestos poco solubles y aunque no mencione la forma amorfa del compuesto mesilato de imatinib, sí contempla el uso de estabilizadores de superficie como PVP K 30 (tabla 2) y los problemas de PEG (3.2.1.5), también destaca que el objetivo de la preparación de una dispersión sólida es para mejorar las características de disolución del fármaco en cuestión (pág. 57, 3.3). Asimismo menciona el papel cada vez mayor de las dispersiones sólidas en el desarrollo farmacéutico por el creciente número de fármacos poco solubles y las mejoras sustanciales hechas a los métodos de fabricación para dispersiones sólidas; y que el aumento en la solubilidad podría potencialmente conducir a un aumento de la biodisponibilidad tan alta que la dosis a administrar podría reducirse (pág. 58).

Se aclara que D1-D3 y D5 no están alejados de la materia objeto de la presente solicitud, pero dada la limitación que el recurrente hace en el nuevo capítulo reivindicatorio presentado con el recurso, los documentos D1 y D3 no se tomaran en cuenta. Entonces, precisamente como los documentos D2 y D5 se toman en su totalidad, la combinación de enseñanzas de estos sí motiva a la persona versada en la materia para diseñar una composición tomando en cuenta el arte previo (D2 y D5) y sus conocimientos comunes en estabilidad.

En conclusión, sí hay motivación suficiente a partir de las enseñanzas de los documentos citados para llegar a la composición reclamada, con la expectativa razonable de que sea estable, al igual que las del arte previo.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:78749

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/09-139945

Respecto a que esta Oficina realizó un “análisis hindsight” se aclara que la Superintendencia se enfocó en el momento en el que se presenta el problema técnico objetivo, en cuanto a D2 el estado de la técnica más cercano, porque daba a conocer previamente la forma amorfa de mesilato de imatinib que se le puede reducir el tamaño de partícula en presencia de un estabilizador de superficie y que dichas anterioridades D2 y D5 se conocían previamente a la fecha de prioridad de la presente solicitud.

En cuanto al argumento según el cual resulta sorprendente y preocupante que esta Oficina para el estudio de patentabilidad cite las normas ICH para estudios de estabilidad, citando que *“Al parecer la SIC confunde de manera alarmante sus deberes con los de la Agencia Reguladora de Medicamentos, en este caso, el INVIMA, adscrito al Ministerio de Salud...”* se aclara que esto sólo se mencionó, como el mismo solicitante lo afirma, porque es una directriz que tiene como objetivo gestionar un programa de estabilidad, entre otros, aplicando controles de estabilidad que permitan asegurar la misma en un producto (la composición reivindicada), pero esto no quiere decir que se esté exigiendo una información improcedente, sino que al presentar el solicitante el ensayo (anexo 1) y afirmar que su composición resolvió un “problema de estabilidad”, y que por lo tanto se obtuvo un efecto sorprendente, se encuentra que estos resultados no sostienen tal afirmación, según lo divulgado en el arte previo (D2 y D5) y el conocimiento común respecto a los protocolos utilizados que incluyen ensayos y pruebas de estabilidad que se realizan para tal fin¹, por lo tanto la solicitud se evaluó conforme a los requisitos de la Decisión 486 en cuanto a novedad, nivel inventivo y aplicación industrial.

Finalmente, cabe resaltar que el solicitante no presentó estudios comparativos con las composiciones del arte previo por ejemplo de D2 para demostrar que existe un efecto sorprendente sobre estas que comprenden estabilizadores de superficie HPMC, PVP al igual que los usados en la composición reivindicada, que se pueden moler con el principio activo, forma amorfa del mesilato de imatinib.

En conclusión, ante la ausencia de un efecto sorprendente, la combinación de enseñanzas de D2 con D5, afecta el nivel inventivo de la materia de la presente solicitud.

En ese orden de ideas, se reitera que el objeto de la solicitud en estudio no cumple con los requisitos de patentabilidad; en consecuencia, no se halla mérito para revocar la decisión impugnada.

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

¹ International Conference on Harmonisation (ICH).

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:78749

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/09-139945

RESUELVE

ARTÍCULO PRIMERO: CONFIRMAR la decisión contenida en la Resolución No. 43902 del 30 de julio de 2013, por medio de la cual se denegó la patente de invención a la creación denominada "FORMAS AMORFAS ESTABILIZADAS DE MESILATO DE IMATINIB".

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente Resolución a la sociedad NOVARTIS AG y a las sociedades opositoras Laboratorios Synthesis S.A.S., Laboratorio Franco Colombiano S.A. Lafrancol S.A. y Tecnoquímicas S.A., entregándoles copia de la misma y advirtiéndoles que contra ella no procede recurso alguno, por lo cual queda agotada la vía gubernativa.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 17 Dic 2013

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor(a)

CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA

CALLE 100 NO. 8 A-37 WORLD TRADE CENTER TORRE A PISO 10

Doctor(a)

ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ

negocios@optimum-co.com

Doctor(a)

JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR

info@reyes-abogados.com

Elaboró: Lyna Del Carmen Mordecay Dunoyer

Revisó: Jesus Fernel Garcia Garcia

Revisó: Jose Luis Salazar Lopez

Aprobó: Jose Luis Londoño Fernandez