



SEÑOR

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

REF. EXPEDIENTE 05-117-551 A

TÍTULO SOLICITADO: "Derivados de carbostirilo y estabilizantes del estado de ánimo para tratar trastornos del mismo"

PUBLICACIÓN: Gaceta 563 de 28-04-2006, número de publicación 454

PRIORIDAD : US 60/473378 de Mayo 23 de 2003

SOLICITANTE: OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD

APODERADO: GERMÁN CUBILLOS MENDOZA

TRÁMITE: REMISIÓN DE INFORMACIÓN.

JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mi firma, abogado en ejercicio, titular de la tarjeta profesional número 44655 del Consejo Superior de la Judicatura, obrando en calidad de apoderado de la sociedad **TECNOQUIMICAS S.A.**, dentro del trámite de la referencia, por medio del presente escrito, procedo a presentar argumentos que demuestran que la solicitud de la referencia incumple los requisitos de patentabilidad establecidos por los artículos 14, 16 y 18 de la Decisión 486 de 2000, y que por ello no merece recibir el beneficio patentario:

I. REMISION DE INFORMACIÓN.

En primer lugar, es importante señalar que la modificación en el capítulo reivindicatorio, presentada el 16 de Noviembre de 2010, corresponde a un cambio

de forma, que por esa condición, no logra superar los argumentos planteados en contra por el suscrito, ni aquellos formulados por el examinador técnico. Es así como al revisar dicho nuevo capítulo reivindicatorio, persiste la carencia de nivel inventivo, al mantenerse en esencia las mismas características técnicas (una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos del estado de ánimo que comprende un compuesto seleccionado en un grupo que consiste de aripiprazol, derivados y/o metabolitos de aripiprazol combinados con estabilizantes del estado de ánimo tales como carbamazepina, lamotrigina, topiramato y gabapentina.)

Entrando en materia, y dado el hecho que en la reivindicación 4 la solicitud colombiana en cuestión reivindica que *“La composición de la reivindicación 2 caracterizada porque el aripiprazol es cristales B de aripiprazol anhidroso”*, cualquier persona medianamente versada en la materia debe reconocer que la escogencia de sales, formas cristalinas y/o hidratos (solvatos) de cualquier principio activo que va a ser incluido en un medicamento, no se realiza de manera aleatoria, sino que, dependiendo de las características predefinidas para la formulación farmacéutica, la escogencia de dichas características debe estar sustentada por los respectivos ensayos de preformulación y formulación de rutina.

Es importante también insistir en el hecho que es precisamente la obtención de sales o la formación de sales de diversos principios activos, una de las estrategias más comunes y versátiles para influenciar o modificar la solubilidad de dicho principio activo, en relación a las necesidades de la formulación farmacéutica que se quiere obtener¹.

Refiriéndonos en especial a la obtención de formas cristalinas y o solvatadas de los compuestos, cualquier persona medianamente versada en la materia debe reconocer que las sustancias tienen la capacidad intrínseca de manifestarse en ordenamientos cristalinos diversos², razón por la cual es predecible y obvia la posibilidad de que dichas sustancias se manifiesten en ordenamientos

¹ Berge SM, Bighley LD, Monkhouse DC. J Pharm Sci. 1977 Jan;66(1):1-19.

² “Quienes estudian el polimorfismo están llegando a la conclusión de que todos los compuestos, orgánicos e inorgánicos, pueden cristalizar en diferentes formas cristalinas o polimorfos. De hecho, cuanto más diligente sea el estudio de una entidad química, mayor será el número de polimorfos que se descubra.” (Subrayado fuera de texto).- Giron, D., *Thermochimica acta* 248-1-59, Elsevier Science B.V., 1995. Páginas 3 a 11.

polimórficos. Es así como La publicación "Thermal analysis and calorimetric methods in the characterization of polymorphs and solvates"³ revela cerca de 600 casos de polimorfismo en principios farmacéuticos.

En otras palabras, en un polimorfo la estructura química molecular original no cambia, sino que presenta una acomodación diversa de su unidad repetitiva en el espacio, que le confiere una forma cristalina diferente⁴. De allí que cuando se habla de polimorfos de una molécula siempre se denominen en números romanos u orden alfabético (Por ejemplo, formas I, II, III, etc.) y en orden ascendente, en función de su descubrimiento. Nunca un polimorfo y/o solvato de una sustancia resulta ser una invención, ya que necesariamente dichos sistemas se manifiestan bajo alguno de los siete sistemas cristalinos conocidos: triclinico, monoclinico, ortorrómbico, tetragonal, trigonal, hexagonal y cúbico⁵, sin que sea el caso de la presente solicitud, el que se este obteniendo otra forma de organización o sistema cristalino.

En otro aspecto, y aunque en el capítulo reivindicatorio modificado no se haga alusión literal a un método de tratamiento, de manera general se puede observar que, tanto en dicho capítulo reivindicatorio como en toda la argumentación que hace el solicitante para reivindicar la novedad y el nivel inventivo en la correspondiente respuesta a requerimiento, el contenido y la esencia de dicha invención esta enfocada a un método de tratamiento, caracterizado por la combinación de los principios activos que allí se mencionan.

De acuerdo con lo anterior, es relevante mencionar el concepto de la Doctora en Bioquímica Silvia Susana Giarcovich⁶ en su opinión escrita a cerca de "Asociaciones y Patentes" en donde afirma que las asociaciones farmacológicas están restringidas por ciertos principios y lineamientos preestablecidos por varias entidades, puesto que dichas combinaciones deben estar bajo el precepto de eficacia, seguridad y eficiencia terapéutica, veamos:

³ Thermal Analysis and calorimetric methods in the characterisation of polymorphs and solvates – Thermochemica Acta 248 (1995) 1-59, D. Giron. Páginas 4 a 10.

⁴ Pharmaceutical Dosage Forms. 2a Edición. 1989. Volumen I. p 34

⁵ Giron, D., Journal of Thermal Analysis and Calorimetry. Vol. 64, Budapest – 2001, página 38

⁶ Profesora Regular Adjunta del Departamento de Farmacología de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la UBA y Directora Técnica y Gerente de Estudios Clínicos de DIFFUCAP-EURAND SACIFI

“3.3.2. Lineamientos FDA:

A continuación se mencionarán lineamientos que la agencia sanitaria de EEUU ha establecido para el caso de los llamados “*Combination Drug Products*”:

3.3.2.1. CFR

El CFR establece la política en relación a las combinaciones de drogas a dosis fija para humanos en 21CFR300.50. Allí se establece que dos o más drogas pueden ser combinadas en una única unidad posológica cuando cada componente hace una contribución al efecto propuesto y la dosis de cada componente es tal que la combinación es segura y efectiva (se consideran casos especiales cuando se busca aumentar la seguridad y eficacia del principal componente o minimizar su potencial abuso).

**3.3.2.2. Guía “OTC Combination of Drug Products”
[Docket No. 78D-0322]⁷:**

Esta guía establece en detalle la política de la agencia para combinar dos o más ingredientes activos OTC, seguros y eficaces y caracteriza diferentes tipos de asociaciones de OTC:

- Ingredientes activos de diferentes categorías terapéuticas para tratar distintos síntomas simultáneamente: Sólo se acepta esta asociación si cada ingrediente está presente dentro de su rango de seguridad y eficacia.
- Ingredientes activos de la misma categoría terapéutica que tienen distintos mecanismos de acción para tratar los mismos síntomas o condición: Sólo se acepta esta asociación si es mejor o igual que cada ingrediente solo en su dosis terapéutica y también pueden usarse a dosis subterapéuticas si corresponde.
- Ingredientes activos de la misma categoría terapéutica que tienen el mismo mecanismo de acción: Estos no deberían ser combinados a menos que haya alguna ventaja con respecto a los ingredientes simples (mayor eficacia, seguridad, aceptación del paciente o calidad de la formulación).
- Ingredientes considerados adyuvantes, que aumenten o alteren el efecto de otro ingrediente activo, serán, considerados ingredientes activos.

⁷ Anunciada en el Federal Register (1978), Vol. 43, No. 229.

3.3.2.3. Guía Draft "Current GMP for Combination Products":

Este documento provee una guía para la industria y para el *staff* de la FDA acerca de la aplicabilidad de la cGMP para las asociaciones (*combination products*) y define a un *combination product*, de acuerdo al CFR (21CFR3.2(e), de forma que no sólo involucra drogas sino *devices*:

Un producto combinado es un producto compuesto de cualquier combinación de una droga y un dispositivo; un producto biológico y un dispositivo; una droga y un producto biológico; o una droga, dispositivo, y un producto biológico. Bajo 21 CFR 3.2 (e), un producto de combinación incluye:

- 1. Un producto que comprende dos o más componentes regulados (i.e., droga/dispositivo, biológico/dispositivo, droga/biológico, o droga/dispositivo/biológico) que son combinados físicamente, químicamente, o de otra forma, o mezclados y producidos como una entidad única;*
- 2. Dos o más productos separados, empaquetados juntos en un solo paquete, o como una unidad comprendiendo droga y productos del dispositivo, dispositivo y productos biológicos, o biológico y productos de droga;*
- 3. Una droga, dispositivo, o producto biológico empaquetado separadamente que, de acuerdo a su plan de investigación o el etiquetado propuesto, es destinado para utilizarse únicamente con una droga, dispositivo, o producto biológico aprobada especificada individualmente, dónde al mismo tiempo ambos son deben estar aceptados para la indicación o efecto y donde, luego de la aprobación del producto propuesto, el etiquetado del producto aprobado necesitaría ser cambiado (e.g., para reflejar un cambio en la indicación, forma farmacéutica, dosis, ruta de administración, cambio significativo en la posología); ó*
- 4. Cualquier droga en investigación, dispositivo, o producto biológico empaquetado separadamente que, de acuerdo al etiquetado propuesto es para utilizarse únicamente con otra droga en investigación especificada, dispositivo, o producto biológico, dónde a la vez se requiere que ambos sean aceptados para la misma indicación, uso y efecto.*

Además, dentro de esta guía es muy interesante el concepto de "parte constitutiva de un *combination product*" porque especifica su identidad regulatoria como droga, *device* o producto biológico.

3.3.2.4. Guía Draft "Combination Products Timeliness of Premarket Reviews":

Esta guía provee información a un postulante a reclamar la resolución de una disputa acerca de la duración de la revisión de una postulación referida a un producto combinado. Es una guía referida simplemente a un problema administrativo que

demuestra cuán regulado se halla este ámbito que tiene una oficina destinada, la Office of Combination Products.

3.3.3. Lineamientos EMEA: Guía "Fixed Combination Medicinal Products":

Esta guía propone evaluar las potenciales ventajas de la asociación en cuanto a mejoramiento de la relación riesgo/beneficio y a simplificación de la terapia. Asimismo, establece criterios a respetar y requisitos a cumplimentar, tanto generales como particulares. Dentro de los particulares hace especial referencia a:

- La indicación.
- Los estudios farmacodinámicos y farmacocinéticos.
- Eficacia y Seguridad: En este caso diferencia dos escenarios concretos:
 - a) *Cuando la combinación fija corresponde exactamente a combinaciones que están ya en uso difundido, un análisis de los datos bibliográficos bien fundamentados debería ser presentado. Con tal que los datos estén bien documentados, este análisis puede ser útil en reducir la cantidad de ensayos clínicos a ser realizada y podría facilitar la selección de dosis para cada sustancia y el rango de dosis propuesto en la combinación fija.*
 - b) *Cuando la combinación fija es esencialmente nueva (las sustancias activas no son usualmente combinadas, la composición cuantitativa es inusual entre sustancias usualmente combinadas o una sustancia enteramente nueva), los datos necesarios son similares a los de una nueva entidad química en la situación donde la combinación fija será propuesta (primero línea o segunda de la línea de terapia). La existencia de experiencia con las sustancias debería ser tomada en cuenta.*

y especifica Régimen de dosis y Composición, Ensayos Terapéuticos y Aspectos de Seguridad.

- Paquetes combinados de diferentes productos medicinales para administración simultánea o secuencial.

Conclusión:

Las diferentes agencias sanitarias a nivel internacional han regulado fuertemente el registro de asociaciones de forma de garantizar la seguridad y eficacia de las mismas y la buena calidad en su elaboración. Todo estudio, investigación o análisis derivados de estos requisitos representan procedimientos de rutina y no originales ideas llevadas a la práctica."

Además, se puede considerar que todo efecto sinérgico o terapéutico entre fármacos no se refiere propiamente a una invención, sino que corresponde mejor al reporte de un descubrimiento, dado que dicho efecto sinérgico o terapéutico conseguido mediante la combinación de fármacos ocurre dentro del organismo y se hace evidente a través de los respectivos ensayos preclínicos y/o clínicos por los que todo fármaco o combinación de fármacos deben ser evaluados. Así mismo es importante enfatizar en que la combinación de fármacos para tratar ciertas patologías, hace parte de las actividades de la profesión médica, y no de las actividades industriales.

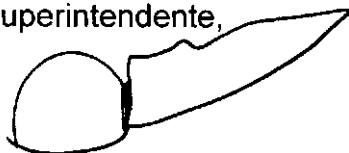
Respecto a que el solicitante, dentro de la argumentación con que responde al requerimiento de información, clasifica su invención como una *"invención de selección"* y dado que al mismo tiempo admite que *"una invención de selección implica un paso inventivo"*, y teniendo en cuenta la información expuesta anteriormente, en donde se hace evidente que una combinación de fármacos no implica un paso inventivo, sino que está restringida a características clínicas que nada tienen que ver con la aplicación industrial, queda claro que el simple acto de asociar fármacos cuyos mecanismos de acción ya se habían declarado útiles con anterioridad para el tratamiento del mismo tipo de trastornos (tal y como lo exponen todas las anterioridades expuestas en el escrito de oposición radicado en su momento), no puede siquiera sugerir alguna clase de paso inventivo. Contrariamente, podría apreciarse dicha asociación como la conclusión de una persona medianamente versada en la materia, guiada por información en donde se evidenciaba la utilidad de la combinación entre otros fármacos con los mismos mecanismos de acción sobre los mismos tipos de trastornos.

Para finalizar, cambiando de asunto, y esta vez refiriéndonos a la mención de metabolitos de Aripiprazol dentro de lo reivindicado en el nuevo capítulo adjuntado por el solicitante, es importante resaltar que para cualquier persona medianamente versada en la materia es claro que para algunos fármacos, a través del metabolismo que dicho fármaco sufre dentro del organismo, se generan metabolitos que mantienen una actividad farmacológica. Dichos metabolitos son productos derivados de los principios activos utilizados, producidos por el organismo, y por lo tanto no se puede considerar que son creados o inventados, dado que al igual que el efecto terapéutico de una combinación farmacológica,

ocurre dentro del organismo y se hace evidente a través de los respectivos ensayos preclínicos y/o clínicos por los que todo fármaco debe ser evaluado. Así mismo es importante enfatizar en que la detección de los metabolitos generados durante la administración de un fármaco en un individuo, hace parte de las actividades clínicas (y/o preclínicas) de la profesión médica, y no de las actividades industriales.

Por todo lo anterior, ruego se analicen los argumentos expuestos con el rigor y detenimiento habituales, y que en consecuencia el Despacho decrete, además de la negación de la solicitud en comento, el archivo del expediente que lo contiene.

Señor Superintendente,

A handwritten signature in black ink, consisting of a circular initial followed by a long, sweeping, and somewhat jagged horizontal stroke.

JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. 79.152.473 de Usaquén

T.P. 44655 del C. S de la J.