

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 63647

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 06-090492

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. 34556 del 24 de junio de 2011, la Superintendencia de Industria y Comercio negó patente de invención a la creación denominada: "COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA ESTABLE DE GLIMEPIRIDA CON LIBERACIÓN INMEDIATA Y METFORMINA CON LIBERACIÓN PROLONGADA", 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 28 de julio de 2011 con el No. 06-090492 00014 0000, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, la doctora Luz Clemencia de Páez, en su calidad de apoderada de LABORATORIOS SILANES, S.A. DE C.V., interpuso recurso de reposición contra la citada Resolución, con fundamento en los argumentos que a continuación se sintetizan:

Manifiesta la recurrente que disiente de lo expuesto por este Despacho en la Resolución objeto del presente recurso, ya que la solicitud en cuestión posee nivel inventivo a la luz del documento WO 2004/045622 (D1).

La anterior afirmación tiene justificación en el artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el cual transcribe, y señala que a partir del mismo *"el Examinador a cargo de esta evaluación debe colocarse en el momento exacto en el que el inventor buscaba resolver el problema técnico contemplado en la solicitud y para el cual poseía la literatura y el conocimiento disponibles en dicho momento. Siguiendo entonces los lineamientos de la Jurisprudencia aplicable al análisis del nivel inventivo de una solicitud de patente, se considera que una anterioridad o una combinación de dos anterioridades puede afectar dicho requerimiento de patentabilidad, si una persona medianamente versada en la materia encuentra enseñanzas o sugerencias claras que, a partir de un conocimiento medio en dicho campo, le permitan llegar de manera obvia a la invención reivindicada. Adicionalmente se considera que una mejora sustancial, un efecto inesperado o una ventaja con respecto al arte previo es un indicio de nivel inventivo, por cuanto aportan un salto tecnológico en la regla técnica."*

Pone de presente que la actual solicitud *"describe una composición farmacéutica en forma de tableta de estabilidad controlada, que permite un mejor control de la liberación de dos hipoglucemiantes orales en fases distintas: Una sulfonilurea para ser liberada de manera*

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 63647

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 06-090492

inmediata; y una biguanida, la cual es liberada durante un período prolongado de tiempo. La combinación de estos compuestos hipoglucemiantes ha demostrado un efecto sinérgico para el tratamiento de diabetes mellitas tipo 2."

Adicional a lo anterior, manifiesta, "la disposición de la tableta descrita en la presente solicitud evita la transferencia de masa entre los componentes del núcleo y los de la capa externa, garantizando de esta forma la estabilidad de la formulación a lo largo del tiempo. Para tal fin, la tableta reclamada incluye un recubrimiento o capa intermedia aislante entre el núcleo y la capa superior de la sulfonilurea, constituida por un polímero hidrofóbico que conforma una película con baja hidrosolubilidad."

Por otro lado, añade, "aunque si bien es cierto que el documento D1 enseña una formulación farmacéutica sólida de administración oral que comprende una capa de liberación prolongada que incluye una biguanida y una capa de liberación inmediata que incluye una sulfonilurea, la anterioridad citada por ese despacho indica que la capa de liberación prolongada corresponde a una matriz que incluye una mezcla uniforme de la biguanida y uno o más polímeros de control de la velocidad. Los polímeros de control de velocidad pueden ser polímeros hidrofílicos, polímeros hidrofóbicos o una combinación de ambos. La matriz puede incluir además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, incluyendo diluyentes, lubricantes, disgregantes, aglutinantes, colorantes y aromatizantes (véase las líneas 7 a 13 de la página 4 de la publicación internacional WO 2004/045622 A1)."

Complementa lo anterior señalando que el documento D1 "pretende resolver un problema técnico diferente a aquel analizado en la presente solicitud, relacionado con la incorporación de un polímero para liberación controlada adecuado para un agente terapéutico altamente soluble para prevenir la liberación exacerbada de dicho medicamento (incluyendo la Metformina)... al comparar las propiedades de las formulaciones de la presente solicitud con aquellas descritas en D1, resulta evidente la diferencia existente entre los excipientes usados, específicamente relacionados con la hidrofobicidad, en donde D1 menciona la posibilidad como modalidad opcional de la preparación incluir un polímero hidrofílico entre las dos capas de compuesto activo. Específicamente, dicho documento describe en la página 10, una capa intermedia compuesta de hidroxipropilmetil-celulosa E5 (compuesto hidrofílico), polietilenglicol 4000 (compuesto hidrofílico), talco y agua. Por el contrario, la presente solicitud especifica una combinación entre polímeros hidrofóbicos como polímero de liberación (Etilcelulosa E7-7050 Clear) y un polímero hidrofílico (Opadry clear YS-1-7006), en una proporción del 0,6-1%."

Así las cosas, concluye, contrario a lo afirmado por este Despacho, "la invención bajo estudio sí presenta un efecto sorprendente o mejorado frente a las composiciones de compuestos hipoglucemiantes conocidas en el estado de la técnica, precisamente gracias a que dicha capa intermedia presenta la combinación de polímeros previamente mencionada, la cual permite obtener por un lado tabletas de menor tamaño manteniendo el desempeño deseado, en contraste con las formulaciones descritas en los ejemplos 1, 2 y 3 en D1, que contienen

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 63647

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 06-090492

500 mg de Metformina Hcl y que por lo tanto las tabletas resultantes pesan de 1080 a 1090 mg. De acuerdo con esta proporción, se puede deducir que para tabletas con 1000 mg de Metformina, el peso de la formulación final puede ser incluso de 2000 excediendo así el límite del volumen farmacéuticamente aceptable. Ahora bien, en la solicitud, las tabletas obtenidas mediante el proceso que en ella se describe, tiene una formulación cuyo peso final está dentro del rango de 1200 a 1500 mg y un tamaño de tableta obtenida de 23 x 8,5mm."

Considera la recurrente que otra de las ventajas técnicas de la presente solicitud corresponde a "la estabilidad alcanzada por las preparaciones farmacéuticas, gracias a que las capas de ingredientes activos no se mezclan. Las mejoras en la estabilidad del producto resultan evidentes a partir de la Tabla II de la memoria descriptiva de la presente solicitud (página 23), así como a partir de los resultados producto de los estudios de estabilidad realizados por mi Representada para demostrar que el producto mantiene sus características iniciales, los cuales fueron presentados a su Despacho como respuesta al Oficio No. 2982 de 2010. Los estudios mencionados fueron realizado con 3 lotes fabricados a escala industrial de acuerdo con los requisitos establecidos en ICH Harmonised Tripartite Guideline Stability Testing of New Droug Substances and Products Q1A(R2)." (Ver tablas a folios 197 a 199)

Otro desarrollo logrado por las tabletas de la invención, añade, "ha sido garantizar la uniformidad en el contenido de la preparación, esto es, asegurarse que cada tableta contenga la cantidad del medicamento precisa y con variaciones mínimas aceptables. Lo anterior es de significativa importancia en el diseño de formulaciones a partir de principios activos que requieren estén presentes en dosis bajas, como es el caso de la Glimepirida..." (Ver tabla a folios 199 y 200)

Con base en lo anterior, considera que "los datos experimentales adjuntados no solo demuestran las diferencias entre las composiciones, sino que demuestran las ventajas de la invención frente al estado de la técnica, confirmando así el nivel inventivo para las composiciones de la presente solicitud, aun más, si se tiene en cuenta que el documento citado no hace mención alguna a los parámetros previamente discutidos, por cuanto no hace parte de su problema técnico a solucionar."

Así entonces, concluye, "las reivindicaciones 1 y 4 de la presente solicitud, cuyo sustento se encuentra en las líneas 14 a 18 de la página 12 de la memoria descriptiva, especifican que la capa o recubrimiento aislante comprende etilcelulosa combinada con Opadry. Dicha composición de la capa evita la difusión de la sulfonilurea hacia el centro de la tableta, subsecuentemente evitando su retención, permitiendo una liberación inmediata (100% dentro de los primeros 60 minutos, página 6). Por lo tanto, no resulta aceptable la conclusión del Despacho cuando afirma que una persona con conocimientos medios en formulaciones tomaría las enseñanzas de D1 y procedería a optimizar las formulaciones de celulosa en la capa aislante, toda vez que la formulación resultante de la película aislante corresponde al resultado de un arduo proceso de experimentación en el que se deben analizar los perfiles

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 63647

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 06-090492

de difusión y disolución de los compuestos, así como las solubilidades diferidas, entre otros parámetros determinantes, en la transferencia de masa e interacción de los excipientes añadidos."

Con relación a lo anterior, anota, *"los inventores observaron en diversos estudios realizados antes de llegar a la formulación final que cuando la película aislante no existe, debido a la baja solubilidad de la Glimepirida, se presenta un fenómeno de difusión del fármaco hacia la matriz de liberación prolongada y la migración del fármaco impide su disolución. La ausencia de la película aislante da como resultado una baja disolución de la Glimepirida de no más de 55%, como se puede observar en el esquema a continuación:..."* (ver folio 201)

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

Empieza la recurrente por argumentar que siguiendo los lineamientos de la Jurisprudencia aplicable al análisis del nivel inventivo de una solicitud de patente, *"se considera que una anterioridad o una combinación de dos anterioridades puede afectar dicho requerimiento de patentabilidad, si una persona medianamente versada en la materia encuentra enseñanzas o sugerencias claras que, a partir de un conocimiento medio en dicho campo, le permitan llegar de manera obvia a la invención reivindicada. Adicionalmente se considera que una mejora sustancial, un efecto inesperado o una ventaja con respecto al arte previo es un indicio de nivel inventivo, por cuanto aportan un salto tecnológico en la regla técnica."*

Al respecto vale precisar que justamente porque el documento D1 sugiere a la persona normalmente versada en la materia, quien tiene conocimientos básicos en este campo técnico, la forma de lograr una tableta que tiene (a) un núcleo que contiene biguanida, (b) un recubrimiento de EC (hidrofóbico) y (c) un recubrimiento de liberación inmediata que contiene sulfonilurea, es que se considera relevante para afectar el nivel inventivo de la tableta reivindicada. Lo anterior, puesto que D1 enseña expresamente en la pág. 10, línea 5, que el recubrimiento (b) del núcleo que contiene biguanida, *"puede ser hidrosoluble o hidroinsoluble"*, es decir, puede ser hidrofílico o hidrofóbico. Ahora bien, si todos los ejemplos mencionaran un recubrimiento (b) hidrofóbico, D1 afectaría ya no el nivel inventivo sino la novedad de la materia reivindicada. Pero, dada la forma en que se divulga el recubrimiento (b) hidrofóbico, se considera una clara sugerencia para la persona versada en la materia y por tal razón se ve afectado el nivel inventivo.

Además, no hay alguna "mejora sustancial" o "efecto inesperado" o alguna ventaja con respecto al estado de la técnica. Porque la tabla de la página 23 de la descripción demuestra que la biguanida (metformina) disuelve 100% al cabo de 12 horas y glimepirida (sulfonilurea) disuelve 96% al cabo de una hora. Por lo tanto, es inferior a D1 el cual enseña que la biguanida (metformina) disuelve 100% al cabo de 12 horas y la glimepirida (sulfonilurea) disuelve 100% al cabo de ½ hora. Así las cosas, la tableta de esta solicitud resulta obvia

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 63647

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 06-090492

para la persona normalmente versada en la materia y, en consecuencia, no tiene nivel inventivo.

Argumentos referentes a la tableta reivindicada

El recurrente sostiene que la actual solicitud "describe una composición farmacéutica en forma de tableta de estabilidad controlada, que permite un mejor control de la liberación de dos hipoglucemiantes orales en fases distintas: Una sulfonilurea para ser liberada de manera inmediata; y una biguanida, la cual es liberada durante un período prolongado de tiempo. La combinación de estos compuestos hipoglucemiantes ha demostrado un efecto sinérgico para el tratamiento de diabetes mellitas tipo 2..."

Al respecto resulta pertinente aclarar que también el documento D1 da a conocer una tableta estable y de liberación controlada de dos hipoglucemiantes: una sulfonilurea de liberación inmediata y una biguanida de liberación controlada, que presentan efecto sinérgico para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2.

La tableta D1 también incluye un recubrimiento intermedio entre el núcleo y la capa de sulfonilurea (ver página 10, línea 5). Por lo demás, no es clara la expresión del recurso según la cual está *"constituida por un polímero hidrofóbico que conforma una película con hidrosolubilidad"*, pues, como se observa resulta contradictoria.

Argumentos referentes al recubrimiento

El recurrente sostiene que "si bien es cierto que el documento D1 enseña una formulación farmacéutica sólida de administración oral que comprende una capa de liberación prolongada que incluye una biguanida y una capa de liberación inmediata que incluye una sulfonilurea, la anterioridad citada por ese despacho indica que la capa de liberación prolongada corresponde a una matriz que incluye una mezcla uniforme de la biguanida y uno o más polímeros de control de la velocidad. Los polímeros de control de velocidad pueden ser polímeros hidrofílicos, polímeros hidrófobos o una combinación de ambos. La matriz puede incluir además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, incluyendo diluyentes, lubricantes, disgregantes, aglutinantes, colorantes y aromatizantes (véase las líneas 7 a 13 de la página 4 de la publicación internacional WO 2004/045622 A1)."

Sobre este punto del recurso vale señalar que D1 enseña una tableta que comprende (a) un núcleo que contiene biguanida, (b) un recubrimiento (que puede ser hidrofóbico) y (c) un recubrimiento de liberación inmediata que contiene sulfonilurea. De la misma manera la reivindicación 1 de la solicitud estudiada (ver folio 155) menciona una tableta que comprende (a) un núcleo que contiene biguanida, (b) un recubrimiento de EC (hidrofóbico) y (c) un recubrimiento de liberación inmediata que contiene sulfonilurea.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 63647

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 06-090492

Como se aclaró, el reemplazo de HPMC (de los ejemplos de D1) por EC (de esta solicitud), dado que su efecto sobre la liberación de sulfonilurea es inferior al del estado de la técnica representado por D1, no implica actividad inventiva.

Argumentos referentes a ventajas técnicas

El recurrente sostiene que una de las ventajas técnicas de la presente solicitud corresponde a la estabilidad alcanzada por las preparaciones farmacéuticas, gracias a que las capas de ingredientes activos no se mezclan. Las mejoras en la estabilidad del producto resultan evidentes a partir de la tabla II de la memoria descriptiva de la presente solicitud (página 23), como se puede ver a folio 208. Agrega que otra ventaja lograda por las tabletas de la invención ha sido garantizar la uniformidad en el contenido de la preparación, esto es asegurarse que cada tableta contenga la cantidad del medicamento precisa y con variaciones mínimas aceptables.

Sobre este punto del recurso vale precisar que la estabilidad de las tabletas de esta solicitud no es una ventaja técnica, dado que las tabletas de D1 también son estables y, como se aclaró, la tabla (página 23) demuestra que la biguanida (metformina) disuelve 100% al cabo de 12 horas y la glimepirida (sulfonilurea) disuelve 96% al cabo de 1 hora, de manera que es inferior a D1 el cual enseña que biguanida (metformina) disuelve 100% al cabo de 12 horas y glimepirida (sulfonilurea) disuelve 100% al cabo de ½ hora.

Además, la uniformidad en contenido, es decir, que cada tableta contenga la cantidad del medicamento precisa y con variaciones mínimas aceptables no es una ventaja lograda solamente por las tabletas de la invención, sino por todas las tabletas del mercado, dado que es un requerimiento básico que deben cumplir los productos farmacéuticos comerciales.

Se aclara, por otra parte, que no es cierto que el recubrimiento intermedio (EC+Opadry) proporcione liberación inmediata del 100% al cabo de 1 hora. Lo cierto, según la tabla, es que proporciona liberación del 96% al cabo de 1 hora, lo cual es inferior a la liberación que se observa en D1: de 100% al cabo de ½ hora.

Ahora, si bien es cierto que una tableta que no tiene recubrimiento intermedio puede presentar baja disolución de la glimepirida (sulfonilurea) de no más de 55%, ya se conocía a partir de D1 una tableta que sí tiene recubrimiento intermedio. Por lo anterior, una persona normalmente versada en la materia esperaría que una tableta como la de D1 que sí tiene recubrimiento intermedio permitiera primero la liberación del fármaco que está en la película de recubrimiento (glimepirida (sulfonilurea)) y después la liberación de la biguanida (metformina) que está en el núcleo. Por tanto, la tableta de esta solicitud es obvia para la persona versada en la materia y en consecuencia, no tiene nivel inventivo.

Por lo anteriormente expuesto, se reitera que el objeto de la solicitud en estudio no cumple

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 63647

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 06-090492

con los requisitos de patentabilidad legalmente previstos, específicamente el de nivel inventivo; en consecuencia, no se halla mérito para revocar la decisión impugnada.

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Confirmar la decisión contenida en la Resolución No. 34556 del 24 de junio de 2011, por medio de la cual se negó una patente de invención.

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a la doctora Luz Clemencia de Páez, en su calidad de apoderada de LABORATORIOS SILANES, S.A. DE C.V., o a quien haga sus veces, entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella no procede recurso alguno, por encontrarse agotada la vía gubernativa.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D. C., el 29 Oct 2012

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctora
Luz Clemencia de Páez
cavelier@cavelier.com

Elaboró: Jesus Fernel Garcia Garcia ✓
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez ✓
Aprobó: Jose Luis Londoño Fernandez ✓