

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:98554

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-187439

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. 39046 del 30 de Julio de 2015, la Superintendencia de Industria y Comercio denegó patente de invención a la creación denominada: “METODOS Y PRODUCTOS DE FARMACO PARA TRATAR ENFERMEDAD DE ALZHEIMER”, con fundamento en los artículos 14, 18 y 20 lit. d) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, al estimar que las reivindicaciones 1 a 15 y 21 a 53 se refieren a un uso, las reivindicaciones 1 a 53 y 69 a 70 corresponden a un método de tratamiento terapéutico, y que las reivindicaciones 54 a 68 no cumplieron con el requisito de nivel inventivo.

SEGUNDO: Que mediante escrito radicado en esta Entidad el 18 de Septiembre de 2015, con el No. 13-187439-00015-0000, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, las sociedades ZINFANDEL PHARMACEUTICALS, INC. y TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, interpusieron recurso de reposición contra la citada Resolución, con fundamento en los argumentos que a continuación se sintetizan:

En primer lugar las recurrentes manifiestan que presentan un nuevo pliego reivindicatorio conformado por veinte (20) reivindicaciones y manifiestan que dichas modificaciones no amplían la materia inicialmente presentada. Las recurrentes agregan que presentan una solicitud divisional y señalan que la materia contenida en la presente solicitud, hace referencia a un método un vitro para determinar el riesgo incrementado de desarrollar daño cognitivo del tipo Alzheimer, y una composición que comprende pioglitazona de dosis baja. Señalan que la reivindicación original 2 fue incluida en la reivindicación independiente 1 para dar mayor claridad a la materia para la que se solicita la protección

Las recurrentes manifiestan que una persona versada en la materia no habría tratado el deterioro cognitivo de tipo Alzheimer con una dosis más baja de pioglitazona (0.5 a 9 mg), que las ampliamente conocidas en el estado de la técnica para tratar la diabetes (15 a 45 mg), por lo que se encontraría lejos de llegar al rango reivindicado en la presente solicitud, más aun cuando se esperaría que para lograr concentraciones terapéuticas de drogas en el cerebro se requerirían dosis mayores debido al paso a través de la barrera hematoencefálica (BHE).

Las recurrentes agregan que, teniendo en cuenta la baja permeabilidad de la pioglitazona a través de la BHE (Tabla 7, Anexos), una persona versada en la materia hubiese optimizado el tratamiento del deterioro cognitivo tipo Alzheimer

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:98554

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-187439

con el incremento de la dosis de pioglitazona respecto a las dosis empleadas en el tratamiento de la diabetes. Y llaman la atención al hecho que diferentes artículos, tales como Landreth y Henika (Anexos), enfatizan la necesidad de tratar dicho desorden con dosis altas de pioglitazona, donde dichas referencias reportan la administración de dosis equivalente a 70 mg/día de pioglitazona.

Las recurrentes manifiestan que la pioglitazona demostró seguir una curva dosis-respuesta estándar en respuestas fisiológicas relacionadas con diabetes tipo 2, tal como se evidencia en Miyazaki (Fig. 1), donde en el rango de 7.5 a 45mg de pioglitazona por día existe un efecto dependiente de la dosis. Agregan que, teniendo en cuenta que los valores de EC50 determinados in vitro no dependen del tejido objetivo, no existiría ninguna motivación razonable para esperar que concentraciones más bajas de pioglitazona afecten las respuestas en el cerebro. Señalan que artículos como Geldmacher mencionan que a dosis altas de pioglitazona no se evidenciaba ningún efecto significativo en el tratamiento de Alzheimer, y concluyen que a partir de los principios básicos de la farmacología, que indican que al incrementar la dosis se incrementa el efecto, una persona versada en la materia no exploraría dosis más bajas de pioglitazona como las reclamadas en la solicitud.

Manifiestan que las composiciones de dosis bajas de pioglitazona logran obtener un efecto técnico sorprendente y no esperado en el tratamiento del Alzheimer, lo cual muestra claramente un indicio de nivel inventivo de acuerdo con la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad. Manifiestan que un técnico con conocimientos medios no estaba en condiciones de plantearse el problema y tampoco de prever el resultado, por lo que concluyen que la solicitud posee altura inventiva.

Las recurrentes finalizan señalando que las Oficinas de patentes de Estados Unidos y Nueva Zelanda, han concedido la patente a la presente solicitud, lo cual es un claro indicio de patentabilidad de la misma, toda vez que dicho estudio de patentabilidad fue realizado por personas idóneas con conocimientos técnicos en el área de interés.

TERCERO: Que la sociedad opositora LAFRANCOL S.A.S., no presentó respuesta frente al traslado de pruebas allegadas con el recurso.

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

De acuerdo con lo señalado por la recurrente, este Despacho acepta las modificaciones al pliego reivindicatorio presentado con motivo del recurso, mediante memorial No. 13-187439-00015-00005 de 18 de Septiembre de 2015, dado que no implican ampliación de la materia contenida en la divulgación original y por otra parte, el objeto reclamado en las 20 reivindicaciones se encuentra debidamente sustentado en la descripción, y además, fue cancelada la tasa por la modificación voluntaria.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:98554

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-187439

Dicho capítulo reivindicatorio reclama: (i) un método in vitro para determinar el riesgo incrementado de desarrollar daño cognitivo del tipo Alzheimer en un sujeto humano en una edad o rango de edad predeterminado, (ii) un método in vitro para determinar si se administra pioglitazona en dosis baja a un sujeto humano para el tratamiento de daño cognitivo del tipo Alzheimer, donde la pioglitazona de dosis baja comprende de 0,5 a 9mg de pioglitazona, (iii) una composición que comprende pioglitazona de dosis baja o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un vehículo farmacéuticamente aceptable, donde la pioglitazona de dosis baja comprende de 0,5 a 9mg de pioglitazona.

Respecto a las objeciones de materia no patentable, conforme al artículo 20 lit. d) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, emitidas en la Resolución No. 39046 del 30 de Julio de 2015, este Despacho encuentra que las nuevas reivindicaciones 1 y 2 están referidas a un método de diagnóstico, toda vez que comprende la determinación de los alelos del genotipo rs10524523 en una muestra biológica de un sujeto, como indicador del riesgo de desarrollar daño cognitivo del tipo Alzheimer; asimismo, las nuevas reivindicaciones 3 a 5 están referidas a un método de diagnóstico, toda vez que comprenden la determinación de los alelos del genotipo rs10524523 en una muestra biológica de un sujeto, como indicador del riesgo de desarrollar daño cognitivo del tipo Alzheimer y del requerimiento de la administración de pioglitazona, es decir, el método es empleado para determinar el tratamiento del paciente. Por lo tanto, este Despacho reitera a la recurrente que un método in vitro para la detección un genotipo en un sujeto corresponde a un método de diagnóstico, materia que no puede ser objeto de patente, de conformidad con lo dispuesto en el artículo 20 lit. d) de la referida Decisión 486, en razón a que allí se establece que no serán patentables: *"los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o animales"*.

Este Despacho afectó el nivel inventivo de la composición que comprende pioglitazona de dosis baja y un vehículo farmacéuticamente aceptable, a la luz del documento WO0032190, denominado D1, el cual divulga composiciones farmacéuticas que comprenden ligandos PPARgama para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (Pág. 31, Línea 25 a Pág. 32, Línea 15), que comprende fármacos del tipo tiazolidindionas, tales como: troglitazona, pioglitazona y ciglitazona (Pág. 37 Línea 17 a 27) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (Pág. 40, Línea 1 a Pág. 41, Línea 10), en la cual la cantidad del componente activo por unidad de preparación de dosis puede variar entre 0.5 a 100mg (Pág. 43 líneas 21 - 30).

En cuanto al argumento de las recurrentes donde señalan que una persona versada en la materia no habría tratado el deterioro cognitivo de tipo Alzheimer con una dosis más baja de pioglitazona (0.5 a 9 mg) que las conocidas en el estado de la técnica para tratar la diabetes (15 a 45 mg), este Despacho aclara a la recurrente que el documento D1 divulga composiciones farmacéuticas que comprenden ligandos PPARgama, tales como pioglitazona, para el tratamiento de

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:98554

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-187439

la enfermedad de Alzheimer (Pág. 31, Línea 25 a Pág. 32, Línea 15) y divulga específicamente un contenido de entre 0,5 a 100mg de activo por unidad de dosificación (Pág. 43 líneas 21 - 30), es decir, que el documento D1 establece un intervalo del contenido de fármaco por unidades de dosificación, por lo que una persona versada en la materia entendería que este rango corresponde la ventana terapéutica del fármaco, es decir, la cantidad mínima y máxima que se puede administrar a un paciente sin caer en subdosificación o sobredosificación. Por lo tanto, cuando las recurrentes precisan las cantidades de 0.5 a 9 mg de pioglitazona, lo que hacen es identificar intervalos contiguos dentro del intervalo de dosificación previamente establecido por la persona versada en ciencias farmacéuticas (entre 0,5 y 100mg), de acuerdo con las enseñanzas del documento D1.

En el presente caso, se puede concluir que el rango de dosificación reclamado en la presente solicitud, se deriva de forma obvia a partir del documento D1, toda vez que la anterioridad enseña el fármaco pioglitazona como una de las 4 opciones de agonistas PPAR γ , y además incluye el contenido de la dosis por unidad dosificación (Pág. 37 Línea 17 a 27 y Pág. 43 líneas 21 - 30), por lo que la persona con conocimientos en la materia reconocería que en el presente caso se pretende reivindicar una composición conocida a la que previamente se le ha establecido su rango de dosificación para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, cuando la patentabilidad de una composición está asociada a la estructura del fármaco o composición cuali-cuantitativa, y no al establecimiento de parámetros clínicos para la administración del fármaco, derivados de los estudios clínicos. Vale la pena reiterar a las recurrentes que la reivindicación 6 define la composición sólo por la presencia del fármaco pioglitazona en una dosis baja y no precisa la composición del vehículo de la formulación, por lo que, para efectos del examen, solo se consideraron los elementos concretos incluidos en ella.

En cuanto al argumento de las recurrentes donde señalan que, teniendo en cuenta la baja permeabilidad de la pioglitazona a través de la BHE, una persona versada en la materia esperaría que para lograr concentraciones terapéuticas de drogas en el cerebro, se requerirían dosis mayores, debido al paso a través de la BHE. Al respecto, este Despacho encuentra que, contrario a lo señalado por las recurrentes, para el fármaco pioglitazona se han descrito concentraciones en el fluido cerebroespinal equivalentes al 18% de las concentraciones a nivel sérico¹, lo cual está de acuerdo con las estimaciones del paso de fármacos a través de la BHE donde se establece que un fármaco con un peso molecular menor a 400Da y con capacidad de formar menos de 8 puentes de hidrogeno es capaz de atravesar la BHE mediante difusión libre mediada por lípidos², parámetros que cumple a cabalidad la pioglitazona que presenta un peso de 356Da y con una capacidad de donar/aceptar hasta 7 de puentes de hidrogeno³. Además, teniendo en cuenta que

¹ Ghosh, S., et al., The Thiazolidinedione Pioglitazone Alters Mitochondrial Function in Human Neuron-Like Cells. Molecular Pharmacology June 2007 vol. 71 no. 6 1695-1702. Disponible en: <http://molpharm.aspetjournals.org/content/71/6/1695.full>

² Van der Waterbeemd, H., et al., Estimation of blood-brain barrier crossing of drugs using molecular size and shape, and H-bonding descriptors. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9886238>

³ Compound Summary for CID 4829. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4829#section=Top>

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:98554

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-187439

diferentes estudios han establecido el efecto del fármaco pioglitazona in vivo sobre la disminución de los niveles del péptido beta-amiloide soluble⁴ y en el número de microglia activada y astrocitos reactivos en el hipocampo y corteza cerebral⁵, empleando diferentes niveles de dosificación (20 y 40mg/Kg/día, respectivamente), este Despacho no evidencia ningún resultado sorprendente, toda vez que los efectos descritos en la presente solicitud fueron divulgados con anterioridad, por lo que la solicitante se limita a realizar el ajuste de la dosis y a evaluar el efecto específico a nivel de metabolismo cerebral (Folio 121, Fig. 1), efectos descritos previamente in vitro para las tiazolidindionas como la pioglitazona, las cuales causan disfunción mitocondrial alterando el potencial de membrana mitocondrial e incremento de la producción de ROS⁶.

En este sentido, este Despacho llama la atención a las recurrentes al hecho que dentro de la memoria de la solicitud se realiza la descripción detallada de protocolos para la evaluación de los efectos de la pioglitazona en la enfermedad de Alzheimer, sin embargo, solamente se presentan los resultados de la alteración del metabolismo cerebral por dosis bajas de pioglitazona (Figura 1) y se concluye que: “(...) *En forma elativa al control de vehículo, existe la evidencia de que el tratamiento PIO en dosis tan bajas como 0.04mg/Kg/día, induce cambios en múltiples regiones del cerebro en la rata. Este resultado indica que PIO en dosis baja, administrada en forma oral, penetra la barrera de sangre cerebro*”; estos hallazgos eran totalmente previsibles a partir de los conocimientos del estado de la técnica⁶, ya que estudios previos han demostrado concentraciones en el fluido cerebroespinal equivalentes al 18% de las concentraciones a nivel sérico¹, lo cual implica que la pioglitazona es capaz de atravesar la BHE, fenómeno dependiente de las características fisicoquímicas del fármaco y no de la concentración sérica o del contenido de fármaco por unidad de dosificación, tal como se describe por Van der Waterbeemd, H., et al.². Por lo tanto, este Despacho no evidencia ningún resultado sorprendente, sino únicamente la descripción de un efecto a nivel cerebral asociado a la selección de un rango de dosificación del fármaco, teniendo en cuenta que diferentes publicaciones han descrito los efectos in vivo de la pioglitazona sobre la disminución de los niveles del péptido beta-amiloide soluble⁴ y en los marcadores asociados a la inflamación en la enfermedad de Alzheimer, tales como el número de microglia activada y de astrocitos reactivos en el hipocampo y corteza cerebral⁵.

Respecto a los argumentos de las recurrentes donde manifiestan que la pioglitazona demostró seguir una curva dosis-respuesta estándar en respuestas fisiológicas relacionadas con diabetes tipo 2, pero que no existe ninguna motivación razonable para esperar que concentraciones más bajas de pioglitazona afecten las respuestas en el cerebro, este Despacho aclara a la recurrente que las curvas dosis-respuesta se establecen en modelos in vitro en los cuales el 100% de

⁴ Yan, Q., et al. J. Neurosci., August 20, 2003 • 23(20):7504–7509. Disponible en: <http://www.jneurosci.org/content/23/20/7504.full.pdf+html>

⁵ Heneka, M., et al., Brain (2005), 128, 1442–1453. Disponible en: <http://brain.oxfordjournals.org/content/brain/128/6/1442.full.pdf>

⁶ Feinstein, D.L., et al. Receptor-independent actions of PPAR thiazolidinedione agonists: Is mitochondrial function the key?. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006295205001966>

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:98554

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-187439

la concentración del fármaco tiene interacción con el receptor, sin embargo, en modelos in vivo, otras variables, tales como la biodisponibilidad y los parámetros de farmacocinética, afectan las respuestas clínicas; en el caso de la tiazolidindionas se ha propuesto que los efectos no son mediados a través de un receptor específico debido a las altas concentraciones (arriba de 100 μ M) requeridas para observar los efectos in vivo⁶, por lo tanto, en ausencia de un receptor específico las consideraciones de la farmacología básica, específicamente las curas dosis-respuesta, carecen de utilidad porque no es posible modelar las respuestas a partir de un modelo básico dosis-respuesta.

Respecto al argumento de las recurrentes donde señalan que artículos como Geldmacher mencionan que a dosis altas de pioglitazona no se evidenciaba ningún efecto significativo en el tratamiento de Alzheimer, por lo que una persona versada en la materia no exploraría dosis más bajas de pioglitazona como las reclamadas en la solicitud, este Despacho encuentra que Geldmacher, D.S., et al., divulga un estudio de seguridad doble ciego para la pioglitazona en pacientes no diabéticos con enfermedad de Alzheimer, donde se establece que el objetivo principal del estudio es la determinación de la seguridad en esta población y que la determinación de las respuestas secundarias, tales como ADAS-COG, NPI, NOSGER, ADFACS y CDR-SB resultan ser útiles para el diseño de nuevos estudios, sin embargo, se aclara a las recurrentes que el estudio no tenía como objetivo evaluar respuestas cuantificables tales como: niveles del péptido amiloide beta o tau, valores SUVR por PET, entre otros, sino únicamente parámetros cualitativos, por lo que, a partir de dichos resultados no se puede concluir la ausencia o no de un efecto clínico en relación con el tratamiento del Alzheimer.

En cuanto a las concesiones foráneas mencionadas por las recurrentes, es del caso señalar que el sistema adoptado por la Comunidad Andina se encuentra soportado en la actividad autónoma e independiente de las Oficinas de Patentes de cada País Miembro. La actividad se encuentra regulada por la normativa comunitaria en la que se contempla la independencia de las Oficinas nacionales competentes para realizar el respectivo examen de patentabilidad, por lo que el resultado del examen en la Oficina de patentes de los Estados Unidos o Nueva Zelanda no determina la patentabilidad de la materia reivindicada.

Por lo anteriormente expuesto, se reitera que el objeto de la solicitud en estudio no cumple con los requisitos de patentabilidad legalmente previstos, específicamente el de nivel inventivo, y en consecuencia, no se halla mérito para revocar la decisión impugnada.

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

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Confirmar la decisión contenida en la Resolución No.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:98554

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-187439

39046 del 30 de Julio de 2015, por medio de la cual se denegó una patente de invención.

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente Resolución a las solicitantes ZINFANDEL PHARMACEUTICALS, INC. y TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, y a LAFRANCOL S.A.S. en calidad de opositor, advirtiéndoles que contra ella no procede recurso alguno, por encontrarse agotada la vía gubernativa.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 18 Dic 2015

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor(a)

LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ, cavelier@cavelier.com

Doctor(a)

TITO NOE PARRA MURILLO, tparra@lafrancol.com

Elaboró: John Fredy Hernandez Montaño

Revisó: Sandra Carolina Crespo

Revisó: Carlos Alberto Ortiz Lopez

Revisó: Jose Luis Salazar Lopez

Aprobó: José Luis Londoño Fernández