

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 49876

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/09-92694

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. 9179 del 08 de marzo de 2013, la Superintendencia de Industria y Comercio denegó patente de invención a la creación denominada: "MESILATO DE ETIL-AMIDA DEL ÁCIDO 5-(2,4-DIHIDROXI-5-ISOPROPIL-FENIL)-4-(4-MORFOLIN-4-IL-METIL-FENIL)-ISOXAZOL-3-CARBOXÍLICO, HIDRATOS Y POLIMORFOS DEL MISMO Y FORMULACIONES FARMACÉUTICAS", 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 19 de abril de 2013 con el No. 09-092694-00011-0000, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, las sociedades NOVARTIS AG y VERNALIS (R & D) LTD, interpusieron recurso de reposición contra la citada Resolución, con fundamento en los argumentos que a continuación se sintetizan:

Las sociedades recurrentes manifiestan respecto a los ejemplos de la invención que en el Ejemplo 4 *"...se demostró que las sales no presentaron higroscopicidad, mientras que la base libre es ligeramente higroscópica."*

Asimismo, señalan en cuanto a los resultados de los diferentes ensayos de solubilidad y el problema técnico de la invención que: *"...la sal mesilato de etilamina del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico de la presente invención muestra mayor solubilidad al compararse con la base libre en todos los pHs y en diferentes medios, lo cual soluciona de manera efectiva el problema técnico (...) Así, la sal de mesilato de la presente invención sí puede ser formulada y administrada por vía intravenosa, mientras que el compuesto en su base libre no."*

Las recurrentes manifiestan respecto el documento D1 que: *"...no divulga o siquiera sugiere sales, hidratos o formas cristalinas del compuesto ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico. El Ejemplo 78 simplemente enseña el compuesto en su base libre como estructura de otros más de 100 compuestos (...) vale la pena preguntarse si ¿sólo la*

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 49876

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/09-92694

menção especulativa de una sal es considerada una enseñanza inequívoca para la persona medianamente versada en la materia? En mi opinión, no existe una enseñanza en el listado mostrado, pues existe la misma probabilidad de escoger la sal sódica que la sal metanosulfónico, y en D1 no se enseña ningún compuesto de los más de 100 en forma de sal (...) no existen sugerencias ni enseñanzas claras, que guíaran a la persona medianamente versada en la materia a intentar desarrollar específicamente las formas de la sal de mesilato del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico, y menos aún que indicaran que las formas de la presente invención pudieran siquiera existir...

En cuanto al documento D2 señalan que: "...es simplemente una referencia general y teórica, que si bien enseña técnicas generales de cristalización, no divulga o sugiere que la sal de mesilato del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico pudiera presentar formas cristalinas, ni hidratos, tal como se reclama en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto..."

Agregan que "...no hay un análisis real de las enseñanzas del arte previo a la posibilidad de sintetizar la sal específica ni sus formas cristalinas, y mucho menos hay un análisis de los datos que son rápidamente desvirtuados por las enseñanzas de texto de 10 años..."

Respecto a las reivindicaciones 5 y 6 manifiestan que: "...en la Resolución aquí recurrida no se argumenta cómo una persona medianamente versada en la materia a partir de D1 o D2 habría podido desarrollar las formas farmacéuticas reclamadas, las cuales presentan características adicionales como el pH o el porcentaje de glucosa (...) el Despacho no motivó de manera suficiente la negación impuesta a las Reivindicaciones 5 y 6, pues en ninguna sección de la Resolución aquí recurrida se encuentran las razones técnicas que desvirtúan el nivel inventivo de la materia allí reivindicada (...) la Superintendencia vulneró el derecho al debido proceso de mi representado al tomar una decisión insuficientemente motivada sobre las Reivindicaciones 5 y 6"

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

En cuanto al documento D1, en primer lugar, sugiere a la persona del oficio normalmente versada en la materia emplear la etilamida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico como inhibidor de HSP90, pues como se observa en las reivindicaciones, es uno de los 30

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 49876

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/09-92694

compuestos preferidos en dicha anterioridad (reivindicación). Por otra parte, también sugiere la formación de sales de este compuesto con el ácido metanosulfónico, es decir, la obtención de la sal mesilato (Pág. 10). Ahora bien, la selección específica de dicha sal también es orientada por el documento D2, el cual enseña que la selección de una sal es normalmente parte de los estudios de preformulación estándar (Pág. 286), donde rápidamente se identifican las posibles sales de un compuesto y las propiedades que pueden determinar el desarrollo de un producto farmacéutico. Asimismo, D2 da a conocer que las sales mesilato se encuentran entre las más usadas y que presentan también el fenómeno de formación de polimorfos y solvatos (Pág. 286 y Figura 5, Pág. 287). Por lo tanto, la persona del oficio normalmente versada en la materia estaría suficientemente motivada para desarrollar la sal mesilato de la etilamida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico con la expectativa de mejorar la solubilidad de la base libre y encontrar que está presente polimorfos y/o solvatos.

En lo que se refiere al documento D2, complementa las enseñanzas del documento D1, si bien es cierto no divulga el compuesto etilamida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico, sugiere la formación de sales mesilato para mejorar la solubilidad de bases libres y enseña que presentan el fenómeno de polimorfismo y la formación de solvatos (Pág. 285-287, Fig. 5). También, es oportuno señalar que, esta anterioridad no es simplemente una referencia general, como lo afirman las recurrentes, sino que orienta al técnico medio para llegar de manera inequívoca a la obtención de sales solubles de fármacos poco solubles, así como de sus formas cristalinas y solvatos (todo el documento), todo esto sin necesidad de emplear actividad inventiva.

Ahora bien, respecto al efecto técnico de la invención, se evidencia que el resultado es esperado. En primer lugar, en cuanto a la higroscopicidad, se observa que la sal de mesilato del compuesto etilamida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico no es la única que no es higroscópica, esta misma propiedad la comparte con la sal clorhidrato, según el Ejemplo 4 de la solicitud, de tal manera que el solicitante no tiene argumentos para señalar esta como una ventaja o un resultado sorprendente frente a otras sales del mismo compuesto. En segundo lugar, el hecho que la sal de mesilato sea más soluble que la base libre es un resultado esperado. Como bien lo señala el documento D2, la formación de sales se hace con el objeto de mejorar propiedades fisicoquímicas de los compuestos, específicamente la solubilidad para mejorar la biodisponibilidad o para incrementar la farmacotécnica de compuestos poco solubles (Pág. 285).

Por otra parte, frente a las reivindicaciones 5 y 6, es oportuno aclarar que estas son dependientes de la reivindicación 1, toda vez que se refieren a las formas farmacéuticas de la sal que allí se reclama, de tal manera que la suerte que corra

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 49876

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/09-92694

la reivindicación independiente se entiende la corre también sus dependientes. Estas reivindicaciones 5 y 6, a pesar de comprender otras características como el pH o el porcentaje de glucosa o manitol presente, no son inventivas, toda vez que su principio activo no es inventivo como se explicó anteriormente, por lo tanto, no se presenta una violación al debido proceso toda vez que se explica claramente porque el desarrollo de la sal de mesilato etilamida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico no implica nivel inventivo de la invención, y por lo tanto, tampoco las composiciones que las comprenden. Ahora bien, con el objeto de recordar algunas prácticas frecuentes en el desarrollo de formas farmacéuticas, es oportuno indicar que es de conocimiento común para la persona del oficio normalmente versada en la materia que en la preformulación de una forma farmacéutica líquida es importante determinar el pKa de la sal, el cual permite determinar el pH en el cual la sal es soluble, tiene mejor biodisponibilidad y mejora la estabilidad¹, de tal manera que la persona del oficio normalmente versada en la materia en el estudio de preformulación para desarrollar la composición farmacéutica que comprende la sal de mesilato de etilamida del ácido 5-(2,4-dihidroxi-5-isopropil-fenil)-4-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-isoxazol-3-carboxílico encontraría obvio buscar el pH adecuado en el cual la sal sea soluble. Asimismo, es conocido que el manitol o la dextrosa se emplean con el fin de ajustar la tonicidad de soluciones acuosas², y su adición será en una proporción necesaria para tal fin, dato que será arrojado por los estudios de preformulación, que al ser prácticas rutinarias del técnico medio no implican actividad inventiva.

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.

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Confirmar la decisión contenida en la Resolución No. 9179 del 08 de marzo de 2013, por medio de la cual se denegó una patente de invención.

1 M. E. Aulton; *Pharmaceutics the science of dosage form design*; Second Edition; Churchill Livingstone; 2001; Pág. 115.

2 Mark Gibson; *Pharmaceutical preformulation and formulation; A Practical Guide from Candidate Drug Selection to Commercial Dosage Form*; IHS® Health Group; 2004; Págs. 333, 334.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 49876

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

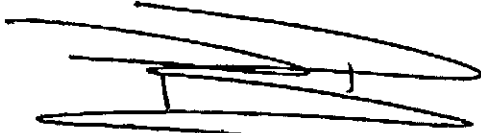
Rad. PCT/09-92694

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a las sociedades NOVARTIS AG y VERNALIS (R & D) LTD, entregándoles copia de la misma, advirtiéndoles que contra ella no procede recurso alguno, por encontrarse agotada la vía gubernativa.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D. C., el 26 Ago 2013

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor
CARLOS REINALDO OLARTE
office@olartemoure.com

Elaboró: Rubiela Pacanchique Vargas ✓
Revisó: Carlos Daniel Lemus Giraldo ✓
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez ✓
Aprobó: Jose Luis Londoño Fernandez ✓