



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION N° **19915**

Por la cual se niega una patente de invención

Exp. N° 00009714

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron
en el artículo 4, numeral 5 del decreto 2153 de 1992, y

CONSIDERANDO

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 14 de febrero de 2000, bajo el número 00009714, se presentó la solicitud de patente de invención titulada: "COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA ESPONTANEAMENTE DISPENSABLE PARA ADMINISTRACIÓN ORAL, LA CUAL COMPRENDE N-BENZOIL-ESTAUROSPORINA".

SEGUNDO: Que efectuado el examen de forma en cuanto a los requisitos que debe llenar la solicitud y cumplidas las exigencias legales, se ordenó publicar el extracto sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de patentabilidad, se encontró que la invención no es patentable. En consecuencia, con fundamento en lo dispuesto en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se requirió al peticionario *en dos oportunidades* para que se pronunciara sobre las objeciones efectuadas a la solicitud.

CUARTO: Que el solicitante mediante escritos radicados el 1 de septiembre de 2005 y 31 de marzo de 2006, atendió oportunamente los requerimientos formulados y presentó aclaraciones. Así mismo, allegó un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual, cumple con las prescripciones establecidas en el artículo 34 de la Decisión 486, y modificó el título de la invención quedando: "COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE N-BENZOIL-ESTAUROSPORINA".

QUINTO: Que según lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina se otorgarán patentes "...para las invenciones, sean de producto o de procedimiento en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial".

SEXTO: Que las nuevas reivindicaciones 1 a 11, contenidas en los folios 132 a 134, no cumplen con el requisito de nivel inventivo, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

1. Objeto de la invención

La invención propone composiciones farmacéuticas en donde un agente activo es N-benzoil-estaurosporina, como se da a conocer, por ejemplo, en la patente de los Estados Unidos US 5093330 y sus equivalentes.

19915



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION N° 0019915

Por la cual se niega una patente de invención

Exp. N° 00009714

Según la descripción, la patente US 5093330 da a conocer específicamente dos formulaciones de tabletas basadas en mezclas de almidón/lactosa en la presencia de sílice coloidal, talco y estearato de magnesio y una formulación de cápsula basada en talco y sílice coloidal. Se ha encontrado que la N-benzoil-estaurosporina presenta dificultades altamente específicas en relación con la administración en general, y con las composiciones farmacéuticas en particular, incluyendo problemas con biodisponibilidad del fármaco y variabilidad en la respuesta a la dosis inter- e intra-pacientes, por ejemplo con respecto a la patente US 5093330. Se ha encontrado que es muy lipofílica y prácticamente insoluble en agua, en los fluidos gástricos e intestinales simulados. Esta baja solubilidad excepcional de la sustancia activa, necesitaba un desarrollo de una forma de dosificación no convencional.

De acuerdo con la presente solicitud, ahora se ha encontrado una manera que se pueden obtener composiciones farmacéuticas estables con N-benzoil-estaurosporina, que tienen características de biodisponibilidad particularmente interesantes, y una variabilidad reducida en los parámetros de biodisponibilidad inter- e intra-sujetos, por ejemplo con respecto a la patente US 5093330. Se ha demostrado que las composiciones, de acuerdo con la presente solicitud pueden hacer posible una dosificación de N-benzoil-estaurosporina efectiva, con una mejora concomitante, así como una variabilidad reducida de los niveles de resorción/biodisponibilidad para y entre los pacientes individuales. Se ha encontrado que estas composiciones pueden contener N-benzoil-estaurosporina solubilizada en una concentración suficientemente alta para permitir una administración oral conveniente sin exhibir precipitación del agente activo.

Concretamente, lo que se reivindica es una composición farmacéutica para administración oral, que comprende:

- N-benzoil-estaurosporina
- 1,2-propilen glicol o un polietilen glicol; y,
- Un tensoactivo seleccionado del grupo que consiste de polioxietilenos, poliglicerolés y polioles relacionados, copolímeros de óxido de polialquileño, un aceite de ricino de polioxietileno, un alquiléter de polioxietileno y un polisorbato.

2. Determinación del estado de la técnica

2.1 Fecha determinante para el análisis comparativo

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 16 de febrero de 1999, que corresponde a la fecha de la prioridad invocada respecto de la solicitud N° GB9903547.9. La prioridad fue tomada en cuenta durante el examen de patentabilidad, según obra a folios 99, 141 y 154 del expediente en estudio.

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 0 19915

Por la cual se niega una patente de invención

Exp. N° 00009714

2.2 Documentos del estado de la técnica

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta se encontraron los siguientes documentos, anteriores a la fecha de la prioridad invocada y relacionados con la materia de la solicitud invocada:

N°	Documento	Título	Fecha de Publicación
1	US 5726164	Nanosuspensions for intravenous administration	10 de marzo de 1998
2	EP 0657164	Pharmaceutical compositions containing staurosphorine derivatives	14 de junio de 1995
3	ES 2098180	Una composición farmacéutica a base de compuestos de la clase de la rapamicina	16 de abril de 1997
4	Libro 1	Tecnología Farmacéutica ¹	1982
5	Libro 2	Farmacia Remington ²	1995

3. Nivel inventivo

Según lo dispuesto en el artículo 18 de la misma Decisión 486, "se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica".

El estado de la técnica, al tenor de lo dispuesto en el artículo 16 de la misma Decisión, comprende "todo lo que haya sido accesible al público, por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida".

En términos del Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina:

"El artículo 4 de la Decisión 344 desarrolla el requisito de nivel inventivo al establecer que la invención goza de dicho nivel al no derivar de manera evidente del estado de la técnica, ni que hubiese resultado obvia para una persona entendida o versada en la materia. Este requisito ofrece al examinador la posibilidad de determinar si con los conocimientos técnicos que existían al momento de la invención, se hubiese podido llegar de manera evidente a la misma, o si el resultado hubiese sido obvio para un experto medio en la materia de que se trate, es

¹ VOIGT, R., BORNSCHEIN, M. "Tecnología Farmacéutica". Ed. Acribia. Zaragoza. 1982.

² GENNARO, A. "Farmacia Remington". Ed. Médica Panamericana. 19 ed. Buenos Aires. 1995. Pags. 2148, 2149, 2154.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION N° 19915

Por la cual se niega una patente de invención

Exp. N° 00009714

decir, para una persona del oficio y normalmente versada en la materia técnica correspondiente.

"Con respecto a lo anterior, el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina ha manifestado lo siguiente:

'Con el requisito del nivel inventivo, lo que se pretende es dotar al examinador técnico e un elemento que le permita afirmar o no si a la invención objeto de estudio no se habría podido llegar a partir de los conocimientos técnicos que existían en ese momento dentro del estado de la técnica... En este punto conviene advertir que uno es el examen que realiza el técnico medio respecto de la novedad y otro el que se efectúa con respecto al nivel inventivo; si bien en uno y otro se utiliza como parámetro de referencia el 'estado de la técnica', en el primero, se coteja la invención con las 'anterioridades' existentes dentro de aquella, cada uno (sic) por separado, mientras que en el segundo (nivel inventivo) se exige que el técnico medio que realiza el examen debe partir del conocimiento general que él tiene sobre el estado de la técnica y realizar el cotejo comparativo con su apreciación de conjunto, determinando si con tales conocimientos técnicos existentes ha podido o no producirse tal invención'

"Ahora bien, a los efectos del artículo 4 de la Decisión 344 resulta pertinente definir que se entiende por "obvio" y por "evidente" a fin de, consecuentemente, determinar qué se debe entender por nivel inventivo.

"Lo obvio es *"aquello que salta a la vista de manera clara y directa; lo que se encuentra o pone delante de los ojos o que no tiene dificultad"*. Mientras que lo evidente *"es algo tan cierto y claro que nadie puede dudar racionalmente de ello; se presenta de manera tan perceptible y manifiesta que muestra certeza y claridad"*^[2]. Como se podrá ver, la diferencia radica en lo "tan", de forma que algo que resulte obvio no es necesariamente evidente; empero lo que es evidente, es también obvio.

"En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no sea consecuencia clara y directa de dicho estado".³

Ahora bien, la invención en estudio no cumple el requisito de nivel inventivo, toda vez que *un experto medio en el arte correspondiente* con la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia podría llegar a ella.

En efecto, el documento US 5726164 menciona *previamente* nanosuspensiones de administración vía intravenosa que contiene N-benzoil-estaurosporina y se encuentra en un medio dispersable, que comprende un componente hidrofílico y un tensoactivo que, como bien sabe una persona medianamente versada en la materia, un componente hidrofílico puede ser un propilenglicol o un polietilenglicol (ver folios 104 a 107).

³ PROCESO 88-IP-2005, sentencia de interpretación prejudicial del 27 de julio del 2005.



REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 19915

Por la cual se niega una patente de invención

Exp. N° 00009714

El documento EP 0657164 menciona *previamente* una composición farmacéutica que comprende una solución o dispersión de una estaurosporina, entre las cuales está la N-benzoil-estaurosporina, en un polialquilen glicol glicérido que pueden ser mezclas de ácidos grasos saturados de C₈₋₁₈. (ver folios 108 a 111).

Y, el documento ES 2098180 *previamente* menciona microemulsiones orales de un antibiótico que comprenden un tensioactivo que puede ser un polioxietileno y un componente hidrofílico que puede ser un propilenglicol (ver folios 112 a 119).

Como fácilmente se advierte, los tres documentos evidencian que desde antes de la presentación de la solicitud ya se conocían las dispersiones de N-benzoil-estaurosporina, donde se emplea como medio dispersante agentes tensioactivos utilizados convencionalmente tales como los "tween" y agentes hidrofílicos, tales como los derivados de glicol. Asimismo, también es conocido el empleo de agentes lipofílicos para el mencionado medio dispersante.

Las referencias (4) y (5) revelan el conocido y amplio empleo de los polioxietilenos y polioles como el propilenglicol y polietilenglicol como agentes humectantes y emulsionantes en preparaciones farmacéuticas en general; de hecho, en la descripción, se dice que los excipientes empleados en las composiciones de la presente solicitud son los conocidos y comercialmente disponibles (ver folios 135 a 140 del expediente).

En este orden de ideas, se puede concluir que la invención no goza de nivel inventivo, como quiera que la respuesta al problema técnico que se pretendía resolver resulta obvia para *un experto medio en la materia* partiendo de las anterioridades citadas. Es decir, partiendo de cualquiera de las siguientes combinaciones: D1 y D4 o D5; D2 y D4 o D5; D3 y D4 o D5; o, D1 y D2, dicho *experto medio* derivaría las composiciones farmacéuticas orales de N-benzoil-estaurosporina aquí reclamadas.

Así las cosas, se considera que la invención de las reivindicaciones 1 a 11 de la solicitud en estudio, no cumple con el requisito de nivel inventivo definido en el mencionado artículo 18 de la Decisión 486.

4. Respuesta del solicitante

Con relación a los comentarios del solicitante, allegados con motivo de la notificación de fondo, se considera lo siguiente:

- El solicitante dice que "... las composiciones de esta invención pueden contener la N-benzoil-estaurosporina solubilizada en una concentración lo suficientemente alta para permitir una administración oral conveniente sin mostrar precipitación del



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 19915

Por la cual se niega una patente de invención

Exp. N° 00009714

agente activo y con esto, se puede lograr una terapia más efectiva en cuanto a los niveles de dosificación de N-benzoil-estaurosporina..." (ver folio 149).

El capítulo reivindicatorio de la presente solicitud revela una composición farmacéutica para administración oral de N-benzoil-estaurosporina que tiene 1,2-propilenglicol o un polietilenglicol y un tensoactivo seleccionado de polioxietilenos, poligliceroles y polioles, que tiene como co-componente hidrofílico etanol y como componente lipofílico un glicérido de ácido graso. Como puede observarse, ciertamente se trata de una emulsión, pues tiene los excipientes típicos de este tipo de formulación farmacéutica, pero, en ningún momento, se mencionan las cantidades exactas en las que se encuentran tanto el principio activo como los excipientes dentro de la mencionada formulación farmacéutica, así que no se puede hacer la afirmación categórica que anota el solicitante respecto a la "concentración suficientemente alta" del principio activo "para permitir una administración oral conveniente"; es decir, el solicitante está señalando características que no se visualizan en el capítulo reivindicatorio.

Lo que sí es cierto es que en el estudio de patentabilidad realizado a la solicitud, se encontraron anterioridades que afectan el nivel inventivo del objeto evaluado; esto es, los documentos del estado del arte analizados señalan la existencia de formulaciones de un derivado de estaurosporina que tienen como excipientes: 1,2-propilenglicol o un polietilenglicol y un tensoactivo seleccionado de polioxietilenos, poligliceroles y polioles; entonces, lo único que puede verse en la presente solicitud, es que la forma de administración del principio activo N-benzoilestaurosporina es vía oral respecto de la anterioridad US 5726164 (allí la composición se administra vía intravenosa) y de la anterioridad EP 0657164 (la composición está en forma de cápsulas o una forma dispersable).

- Respecto del documento US 5726164, el solicitante afirma que "... revela una composición farmacéutica para la administración intravenosa de derivados de estaurosporina con una baja solubilidad en agua... Resulta claro a partir de lo divulgado en dicho documento D1 que la estaurosporina en la formación de una nanosuspensión no está y no debe ser disuelta... Por el contrario, el presente sistema es una micro-emulsión que es un sistema micelar, a fin de formar tal sistema la estaurosporina es disuelta primero..." (ver folios 149 y 150).

Se observa que los argumentos respecto a la anterioridad US 5726164 están dirigidos al procedimiento de elaboración de la formulación, más que a la composición farmacéutica como tal; en realidad, esta anterioridad citada sí menciona composiciones farmacéuticas que tienen el mismo principio activo de las de la presente solicitud, y tiene excipientes que también se encuentran en el objeto reivindicado en la actual solicitud de patente; y, aunque se trata de una



REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION N° 19915

Por la cual se niega una patente de invención

Exp. N° 00009714

nanosuspensión, de todas maneras es una forma de presentación dispersable tal como se encuentra a lo largo de la descripción de la presente solicitud.

De otro lado, no obstante la anterioridad referirse a una formulación para administración vía intravenosa, de todas maneras el vehículo es muy semejante al mencionado para las formulaciones del objeto en estudio. Además, es sabido por un experto medio versada en la materia que las formas de administración intravenosas deben cumplir con estándares bien estrictos de estabilidad, de biodisponibilidad, entre otros, para poderse administrar, y las formas orales, como la de la actual solicitud, aunque también deben cumplir con dichos estándares, no es necesario que sean tan estrictos por cuanto no entran al torrente circulatorio en forma directa como sí lo hacen las formas parenterales. De tal modo, la anterioridad US 5726164 ha solucionado el problema de estabilidad y biodisponibilidad que nuevamente se plantea en la actual solicitud.

- En cuanto al documento ES 209180, el solicitante dice que "... (D3) hace mención a una composición farmacéutica a base de compuestos de la clase de la rapamicina, en forma de un preconcentrado de emulsión o un preconcentrado de microemulsión, para administración por vía oral... la preparación de una microemulsión, según las enseñanzas del documento D3, contiene como ingrediente activo rapamicina, la cual tiene una estructura completamente distinta a la de la estaurosporina de la presente invención..." (ver folio 151).

En efecto, este documento se relaciona con formulaciones que son microemulsiones orales de un antibiótico, que comprenden un tensioactivo que puede ser un polioxietileno y un componente hidrofílico que puede ser un propilenglicol. Como se puede observar el vehículo de dicha formulación tiene los mismos componentes del vehículo de la presente solicitud (propilenglicol, polioxietileno como tensioactivo); el documento US 5726164 o el documento EP 0657164 mencionan formulaciones de N-benzoil-estaurosporina formuladas en una forma dispersable y que emplean agentes tensioactivos como son los polioxietilenos (comúnmente conocidos como "tween"); la información dada por estos documentos le sugieren a un experto medio la microemulsiones de N-benzoil-estaurosporina de la actual solicitud de patente, es decir, que se tengan como vehículo farmacéutico propilenglicol y un tensioactivo que puede ser un polioxietileno.

Por lo demás, es de conocimiento general el conocido y amplio empleo de los polioxietilenos y polioles como agentes humectantes y emulsionantes en formulaciones farmacéuticas en general, lo cual, puede corroborarse en los libros de texto de la carrera de farmacia, citados como documentos (4) y (5) en la presente resolución.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

**REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

RESOLUCION N° 19915

Por la cual se niega una patente de invención

Exp. N° 00009714

Dado lo anterior, los comentarios del solicitante no desvirtúan las objeciones a la patentabilidad ya sustentadas.

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: Negar el privilegio de patente de invención a la creación denominada: "COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE N-BENZOIL-ESTAUROSPORINA".

ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente a la doctora Jimena Escobar Uribe en su calidad de apoderada de la sociedad Novartis AG., o a quien haga sus veces, el contenido de la presente resolución, entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición ante el Superintendente de Industria y Comercio al momento de notificarse o dentro de los 5 días hábiles siguientes.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los

28 JUL. 2006

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,

JAIRO RUBIO ESCOBAR

Doctora

JIMENA ESCOBAR URIBE

Carrera 11A N° 94 - 76, Of. 305

Bogotá D.C.