

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 4 3 5 0 1

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° 01 - 000287

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 3 de enero de 2001, bajo el número 01 - 000287, se solicitó patente de invención titulada: "COMPUESTOS ANTIBIOTICOS DE AZALIDA".

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 cumple con los requisitos establecidos. En consecuencia, con fundamento en lo dispuesto en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se requirió en tres oportunidades al peticionario para que se pronunciara sobre las objeciones efectuadas a la solicitud. Así mismo, se requirió al solicitante información con base en el artículo 46 de la Decisión señalada.

CUARTO: Que el solicitante mediante escritos radicados el 3 de octubre de 2005, el 28 de agosto de 2007 y el 22 de abril de 2008, atendió oportunamente a los requerimientos formulados y presentó aclaraciones. Con cada una de las respuestas, se allegaron nuevos capítulos reivindicatorios, los cuales se ajustan a las prescripciones establecidas en el artículo 34 de la mencionada Decisión 486. Mediante escrito radicado el 2 de febrero de 2007, el solicitante dio respuesta oportuna al requerimiento de información realizado con base en el artículo 46 de la Decisión 486.

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 reivindicaciones 1 a 19 contenidas en los folios 313 a 315, además de no tener un sustento descriptivo que permita la comprensión del problema técnico y de la solución aportada por la invención, no cumplen con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 43501
 Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° 01 - 000287

1. Objeto de la invención

El objeto de la solicitud consiste en compuestos antibióticos de azalida, reclamado de la siguiente manera:

Las reivindicaciones 1, 3 a 18, definen una composición que comprende:

i) El compuesto de fórmula (I) y el compuesto de fórmula (II).

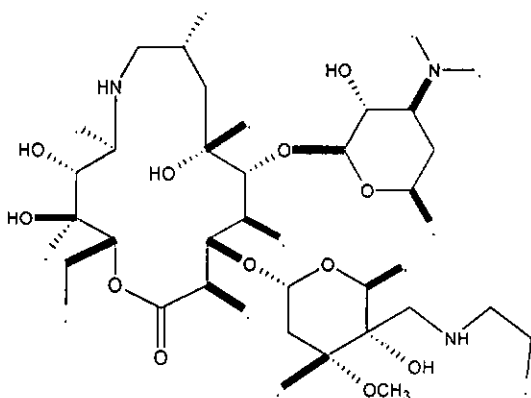


Ilustración 1. Fórmula (I)

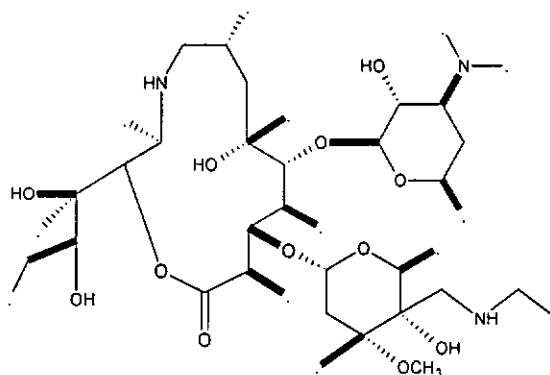


Ilustración 2. Fórmula (II)

ii) Agua

iii) Uno o más ácidos presentes en concentración total de 0,2mmol a 1,0mmol/ml de composición, en particular, ácido cítrico y ácido clorhídrico, entre otros.

iv) Puede contener uno o más codisolventes miscibles en agua en cantidad de 250 a 750mg/ml de la composición, tal es el caso de EtOH, isopropanol, dietilenglicol mono metil éster, propilenglicol, entre otros.

v) Puede contener uno o más antioxidantes como: monotioglicerol, bisulfito de sodio, sulfito de sodio, metabisulfito de sodio, entre otros.

Por su parte, las reivindicaciones 2 y 19 se refieren a un método para obtener la composición de la reivindicación 1, que comprende la etapa de calentar hasta una temperatura desde aproximadamente 50°C a aproximadamente 90°C, una mezcla que comprende:

a) el compuesto de fórmula (I),

b) agua; y

c) uno o más ácidos presentes en una cantidad que varía desde aproximadamente 0,2mmol a aproximadamente 1,0mmol/ml de la mezcla;
 Y el pH de la mezcla varía desde aproximadamente 5,0 a aproximadamente 8,0.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 43501

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° 01 - 000287

Eventualmente, uno o más codisolventes miscibles en agua se añaden antes, durante o después de la etapa de calentamiento, en cantidad de 250 a 750mg/ml de composición

Según la descripción, la invención hace referencia a composiciones farmacéuticas que comprenden una mezcla en equilibrio de isómeros del compuesto antibiótico derivado de azalida y de métodos para prepararlas. La invención trata de formas estabilizadas de las composiciones anteriormente mencionadas y de métodos para estabilizarlas.

En general, el desarrollo de composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de azalida como principio activo ha presentado problemas. Algunas azalidas son capaces de generar isómeros cuando se encuentran en solución, por consiguiente la producción de una composición antibiótica reproducible que comprenda un solo isómero en una proporción fija de isómeros ha resultado difícil. Una composición que contenga una cantidad fija de un isómero de azalida concreto puede cambiar con el tiempo. El anillo de lactona y los azúcares de las azalidas pueden hidrolizarse con facilidad incluso en medios con un pH ligeramente ácido o básico, disminuyendo la potencia farmacológica y el tiempo de vida media de las composiciones. Por tanto, el objeto de la invención es proporcionar composiciones que solucionen los problemas en comento.

2. Sobre la descripción

El artículo 28 de la Decisión 486 establece: "La descripción deberá divulgar la invención de manera suficientemente clara y completa para su comprensión y para que una persona capacitada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla. La descripción de la invención indicará el nombre de la invención e incluirá la siguiente información: (...) c) una descripción de la invención en términos que permitan la comprensión del problema técnico y de la solución aportada por la invención, exponiendo las diferencias y eventuales ventajas con respecto a la tecnología anterior;..."

Respecto a la descripción señala el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina:

"La normativa comunitaria contempla que se efectúe una descripción de la invención, el cual es un requisito de forma que no puede ser omitido en la solicitud porque es la vía a través de la cual los interesados pueden recibir información suficiente y completa acerca de las reglas técnicas que constituyen la invención. Asimismo, la descripción constituye un factor relevante al fijar el ámbito de la patente.

"La descripción de la invención permitirá al examinador llevar a cabo el examen de patentabilidad en forma adecuada y llegar a una definición más exacta sobre la

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 43501

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° 01 - 000287

novedad, el nivel inventivo y la susceptibilidad de aplicación industrial de la invención."¹

Al respecto, el solicitante señala que las pruebas de estabilidad estándar para la aprobación de medicamentos no constituyen requisitos de patentabilidad, dado que esta clase de evaluación es de competencia y responsabilidad única de la autoridad sanitaria. Sin embargo, el señor solicitante argumenta que el salto cualitativo en la regla técnica y por ende el sustento técnico sobre el cual se fundamenta el nivel inventivo de la mezcla de isómeros constitucionales, se basa en los resultados superiores en términos de estabilidad de la formulación, por lo cual este Despacho señala lo siguiente:

Como se estableció en el Oficio 804 (folios 295 a 304), en los estudios relacionados con la estabilidad de la fórmula no es claro cuál es el marco de referencia que permite concluir la estabilidad superior de composiciones que contienen proporciones específicas de los isómeros constitucionales de fórmulas (I) y (II).

El fundamento del estudio de bloques, debió incorporar un patrón de referencia respecto del cual fuera posible concluir la superioridad cualitativa y cuantitativa de las fórmulas, es decir, una composición convencional que incorporara uno solo de ellos, en contraposición a la composición que presenta variación en las proporciones de los isómeros (I) y (II), máxime si se tiene en cuenta que los isómeros se forman por reacciones simples de translaconización por efecto del pH.

Por ello es importante enfatizar, que si bien un estudio de estabilidad puede realizarse con diferentes fines, esto es, en las etapas de preformulación para la selección de los excipientes y sus proporciones específicas, o con el fin de determinar la estabilidad del producto farmacéutico terminado con el fin de cuantificar la descomposición del principio activo, a partir de los resultados que se encuentran en las tablas de los folios 59 a 67, no es posible concluir que la mezcla 90 : 10 de isómeros es la más estable para formularla en un sistema como el reclamado, ya que el estudio se orienta hacia la selección de excipientes que evitan la descomposición de los agentes activos, y no a la cuantificación de la proporción de isómeros que presenta el mejor comportamiento a lo largo del tiempo.

En síntesis, el análisis experimental que permite concluir la proporción de activos, corresponde a un estudio en producto terminado y mediante comparación con formulaciones convencionales a fin de determinar las diferencias y eventuales ventajas con respecto al arte previo, que en el caso de la formulación reclamada,

¹ Proceso 156 IP 2006

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N^o 4 3 5 0 1

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° 01 - 000287

tiene que ver con el producto formulado con base en uno solo de los isómeros versus las que contienen la mezcla de isómeros constitucionales, conservando constante la composición del vehículo en la formulación.

Aunque el ejemplo 2 de los folios 59 a 67, contiene un estudio estadístico por bloques que compara ensayos en los que se varía la concentración de la mezcla, el pH, la adición de un codisolvente e incluso la adición de ácido y dos tipos de antioxidantes, en formulaciones selladas en viales de vidrio y sometidas a almacenamiento durante 12 semanas y a una temperatura de 50°C, nunca se hizo referencia a las composiciones convencionales que constituyen el marco de referencia para cuantificar la estabilidad superior de las formulaciones finales inventadas. Por el contrario, todos los datos sólo hacen referencia al porcentaje del isómero (I) y del isómero (II), que permanece intacto al interior de los viales por efecto de la selección de los excipientes.

De otro lado, una persona normalmente versada en la materia sabe que para concluir la superioridad en términos de estabilidad de un producto terminado y en particular sobre las composiciones que contienen la proporción 90 : 10 de los isómeros (I) y (II), respecto de las que contienen uno de ellos, se requiere al menos un estudio de estabilidad acelerada, para el cual el tiempo mínimo requerido es de 6 meses bajo condiciones controladas de humedad y temperatura entre 75%±5 y 40°C ±2 para zonas climáticas cálidas, y para zonas climáticas templadas y subtropicales 75%±5 y 40°C ±2 por un periodo mínimo de 3 meses, situación que tampoco se evidencia cuando se realiza el estudio de los ensayos realizados.

En conclusión, continúan existiendo incongruencias entre el planteamiento experimental y los resultados que llevan al solicitante a concluir el salto cualitativo en la regla técnica atribuido a la invención, ya que el resultado obtenido y divulgado en el aparte descriptivo de la solicitud no permite concluir la superioridad de las fórmulas que comprenden solo un isómero o una proporción fija de ellos frente a las fórmulas convencionales de las azalidas, situación por la cual se reitera el incumplimiento de lo dispuesto en el artículo 28 literal c) de la Decisión 486.

3. Determinación del estado de la técnica

3.1. Fecha determinante para el análisis comparativo.

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 27 de enero de 2000, que corresponde a la fecha de prioridad invocada respecto de la solicitud US No. 60-178,481.

La prioridad fue tomada en cuenta para el examen de patentabilidad, según obra en

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 43501

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° 01 - 000287

el folio 317 del expediente en estudio.

3.2. Documentos del estado de la técnica

Consultadas las bases de datos y los archivos con que se cuenta, se encontró el siguiente documento anterior a la fecha de la presentación de la solicitud en estudio y relacionado con la materia reclamada:

No.	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO9856801	"C-4-substitutedmacrolides derivatives"	1998-12-17

4. 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".

El Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina recientemente ha dicho sobre este requisito, lo siguiente:

"...presupone que la misma represente un salto cualitativo en relación con la técnica existente y, además de no ser obvia para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica, debe ser siempre el resultado de una actividad creativa del hombre, lo que no impide que se alcance la regla técnica propuesta utilizando procedimientos o métodos comunes o ya conocidos en el área técnica correspondiente, aunque tampoco debe constituir el resultado de derivaciones evidentes o elementales de lo ya existente para un experto medio en esa materia técnica.

"el estado de la técnica puesto en consideración para apreciar el nivel inventivo es normalmente un documento del estado de la técnica que divulga un objeto concebido en el mismo campo, o que está dirigido a alcanzar el mismo objetivo de la invención reivindicada y que presenta, en lo esencial, características técnicas similares, o que remite poco a modificaciones de estructura. Cuando se trata de escoger el estado de la técnica más próximo, el hecho de que el problema técnico a ser resuelto sea idéntico es, de igual modo, un criterio a ser tomado en

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 43501

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° 01 - 000287

consideración (...). Las Cámaras han precisado que, una vez fijado el estado de la técnica más próximo a la invención reivindicada, conviene examinar si el experto en la materia, sobre la base de toda la información disponible acerca del contexto técnico de aquella, habría tenido suficientes razones para escoger ese estado de la técnica como punto de partida (Office européen des brevets, op.cit.) (...). A la vez, si el objeto de la invención reproduce, en lo sustancial, la función, los medios y el resultado de otro que forma parte del estado de la técnica, aquél no tendrá nivel inventivo. Tampoco lo tendrá, dicen las Cámaras, una nueva combinación que busque obtener un efecto conocido, sobre la base de procedimientos y/o materiales y/o propiedades conocidos también, ya que, en ausencia de todo efecto inesperado, no bastará la simple sustitución de un elemento por otro cuyas propiedades sean conocidas como productoras de aquel efecto (Office européen des brevets, op.cit.)²

En el presente caso se reivindica una composición que comprende:

- a) El compuesto de fórmula (I) y el compuesto de fórmula (II).

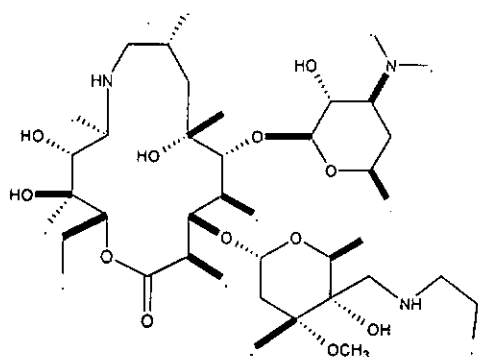


Ilustración 3. Fórmula (I)

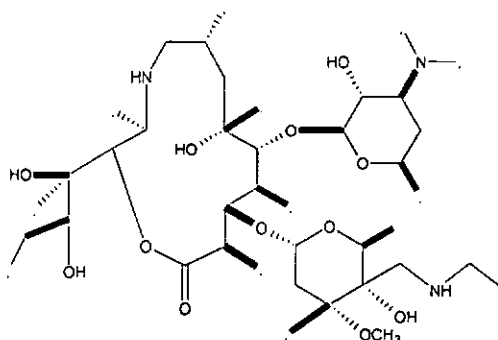


Ilustración 4. Fórmula (II)

En una proporción de 90%±4 a 10%±4 respectivamente,

- b) Agua y

c) Uno o más ácidos presentes en concentración total de 0,2mmol a 1,0mmol por 10ml de la composición, en particular, ácido cítrico y ácido clorhídrico, entre otros.

d) Puede contener uno o más codisolventes miscibles en agua en cantidad de 250 a 750mg/ml de la composición, tal es el caso de EtOH, isopropanol, dietilenglicol mono metil éster, propilenglicol, entre otros.

e) Puede contener uno o más antioxidantes como: monotioglicerol, bisulfito de sodio, sulfito de sodio, metabisulfito de sodio, entre otros.

² Proceso 11 - IP - 2007

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

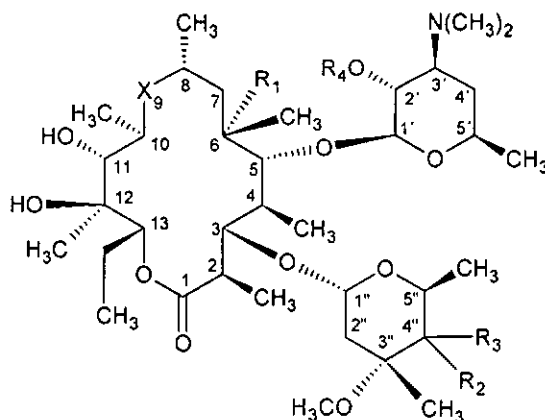
RESOLUCIÓN N° 43501

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° 01 - 000287

Por su parte, el estado del arte más próximo a la invención, según lo evidencia D1, revela formulaciones farmacéuticas de antibióticos macrólidos que presentan la misma estructura del isómero de la fórmula (I). En el documento se utilizan soluciones buffer que presentan pH de 8 y un diluyente líquido que garantiza la isotonicidad, en particular se señala el uso de soluciones acuosas que contienen propilenglicol como codisolvente.

En la anterioridad además se precisa la fórmula estructural de los derivados C4"-sustituídos de tipo macrocíclico, análogos de eritromicina, a saber:



Donde:

X es $-\text{CH}_2\text{NR}^9$ y R^9 es -H

R_1 es -OH

R_2 es -OH

R_3 es $-\text{CH}_2\text{NR}^8\text{R}^{15}$ y R^8 es -H, R^{15} es alquilo C_1 a C_{10}

R_4 es -H

Si se analizan las características técnicas de la formulación y aquellas que revela el arte previo, resulta indiscutible que la única diferencia entre los elementos esenciales que las componen estriba en la incorporación de un $10\% \pm 4$ del isómero constitucional de fórmula (II), situación ésta que no cambia la naturaleza farmacodinámica de los antibióticos derivados de azalida y análogos estructurales de eritromicina, ya que las composiciones conservan un elevado porcentaje del isómero de fórmula (I), cuya experiencia en la formulación de composiciones farmacéuticas que lo contienen, ya había sido revelada por el arte previo en el documento D1.

En consecuencia, como la solicitud reclama protección para las formulaciones farmacéuticas que contienen compuestos activos de fórmulas (I), y en menor proporción del isómero constitucional de fórmula (II), en solvente acuoso y con una o más sustancias para obtener un buffer, seleccionadas entre ácido cítrico o clorhídrico, bromhídrico, láctico, metanosulfónico, entre otros (ver folio 134 de la

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 43501
Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° 01 - 000287

descripción y 288 del capítulo reivindicatorio), y como dicho concepto inventivo había sido previamente utilizado para formular compuestos estructuralmente idénticos al isómero (I), empleado en la formulación definida en la publicación D1, resulta claro que existe derivación evidente del estado del arte.

De otro lado, si la solución al problema técnico consiste en el diseño de un sistema de formulación que no permita la isomerización constitucional de los activos y que admita conservar una proporción fija de los mismos, mediante la formulación de sistemas líquidos que comprendan solamente agua, un buffer y un codisolvente, resulta claro que la anterioridad D1 ya señalaba el camino para formular sistemas líquidos, para análogos estructurales de los compuestos reclamados, que comprendieran: agua, propilenglicol y un buffer capaz de conservar el pH en 8, tal y como puede entenderse de la lectura del folio 261 correspondiente a la publicación D1.

Y, dado que los ensayos de estabilidad que eventualmente sustentarían el diseño y desarrollo de tales composiciones se encaminan a la selección de los excipientes que proveen mejores condiciones para los derivados de azalida, en particular a la selección del codisolvente propilenglicol, del sistema buffer, de los efectos del pH sobre la estabilidad química y de la adición de conservantes y antioxidantes como monotioglicerol sobre la estabilidad del compuesto en sus formas isoméricas (I) y (II), resulta incuestionable que las enseñanzas reveladas en el documento D1 ya marcaban el camino para asegurar la conservación del activo por un tiempo prudencial.

Este hecho, se comprueba cuando se analizan algunos de los resultados de la **Tabla 2** que acompañan al presente estudio técnico (ver folio 327 que corresponde al concepto técnico No. 1802).

De acuerdo con el sustento descriptivo, los experimentos A, reportados en la Tabla 2, permiten determinar el efecto del pH, la temperatura, el tipo de ácido, la concentración del ácido y la concentración del isómero (I) sobre el equilibrio, y los experimentos C ilustran los efectos del pH y la temperatura sobre el equilibrio.

Así entonces, es posible concluir que por la adición de propilenglicol al 50% con ácido cítrico en un pH 5, se alcanza un menor porcentaje de impurezas causadas por descomposición que cuando no se utiliza dicho cosolvente, tal y como puede entenderse de la lectura de los ejemplos 3A y 4A.

Se suma a lo anterior, que por el aumento en el pH a 5.5, la adición de un antioxidante como monotioglicerol y la combinación de dos ácidos se consigue una disminución considerable en la generación de impurezas por descomposición de la azalida.



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 4 3 5 0 1

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° 01 - 000287

Las conclusiones del estudio de la presente solicitud son evidentes para un conocedor de la materia, por cuanto en el arte previo (D1) existían indicios directos para desarrollar formulaciones farmacéuticas - como las que se presentan en las tablas - con el fin de solucionar el problema de la estabilidad de las azalidas mediante la adición de un buffer capaz de llevar el pH a niveles cercanos a 8, la adición de agua y un codisolvente como propilenglicol.

Por otra parte, el resultado señalado por el solicitante era un resultado a esperar, por cuanto un conocedor de la materia sabe que el control de pH y la adición de antioxidantes, y en particular de ácidos como el ácido cítrico conserva la integridad de las moléculas, dado que el ácido cítrico es considerado un agente sinergista que aumenta la actividad del antioxidante y de hecho, es de uso común en la industria farmacéutica para preservar la estabilidad de los compuestos inestables en medio acuoso³.

³ Oxidoreducción

Los iones hidronio y oxhidrilo catalizan reacciones oxidativas. La oxidación se puede inhibir con antioxidantes, denominados catalizadores negativos. Son muy eficaces para estabilizar los productos farmacéuticos que sufren una reacción en cadena mediada por radicales libres. Estas sustancias, fácilmente oxidables, actúan porque poseen potenciales menores de oxidación que el principio activo. Por lo tanto, son degradados en forma preferencial o actúan como inhibidores en cadena de los radicales libres, al proporcionar un electrón y recibir el exceso de energía que posee la molécula activada.

El antioxidante ideal debe ser estable y eficaz en un amplio intervalo de pH, soluble en su forma oxidada, incoloro, no tóxico, no volátil, no irritante, eficaz en bajas concentraciones, termoestable y compatible con el sistema de envase-cierre y los componentes de la fórmula.

Los antioxidantes usados en forma habitual para los sistemas acuosos son sulfito de sodio, metabisulfito de sodio, bisulfito de sodio, tiosulfato de sodio y ácido ascórbico. Para los sistemas oleosos se emplean palmitato de ascorbilo, hidroquinona, galato de propilo, ácido nordihidroguayarático, hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado y alfa-tocoferol. En general, los sinergistas que aumentan la actividad de los antioxidantes son compuestos orgánicos que forman complejos con pequeñas cantidades de iones de metales pesados, entre los que se incluyen los derivados del ácido etilendiamino tetracético (EDTA), dihidroetilglucina, ácidos cítrico, tartárico, glucónico y sacárico.

Hidrólisis

Las drogas que contienen una unión éster son propensas a la hidrólisis.

La velocidad de hidrólisis depende de la temperatura y del pH de la solución. Una regla muy citada es que por cada 10° de aumento en la temperatura de almacenamiento la velocidad de reacción se duplica o triplica.

Cuando se produce la hidrólisis, la concentración del principio activo disminuye mientras que la de los productos de descomposición aumenta. El efecto de este cambio sobre la velocidad de la reacción depende del orden de la reacción. Con las reacciones de orden cero, la velocidad de descomposición es independiente de la concentración del componente. Aunque las soluciones débiles se descomponen a la misma velocidad absoluta que las más fuertes, cuanto más débil es la solución, mayor es la proporción de principio activo destruida en un tiempo dado; es decir, el porcentaje de descomposición es mayor en las soluciones más débiles. El incremento de la concentración de un principio activo que se hidroliza por una cinética de orden cero hace más lento el porcentaje de descomposición.

Por el contrario, en las reacciones de primer orden, frecuentes en la hidrólisis de fármacos, la velocidad de cambio es directamente proporcional a la concentración de la sustancia reactiva. Por lo tanto, los cambios en la concentración del principio activo no tienen ninguna influencia sobre el porcentaje de descomposición.

Como muchas reacciones hidrolíticas son catalizadas por iones hidronio y oxhidrilo, el pH es un factor importante en la determinación de la velocidad de una reacción. El intervalo de pH de descomposición mínima (o estabilidad máxima) depende del ion que tiene el efecto mayor sobre la reacción. Se usan pequeñas cantidades de ácidos, álcalis o buffers para ajustar el pH de la fórmula. Los buffers se usan cuando los pequeños cambios de pH produzcan una degradación importante del principio activo.

Obviamente la cantidad de agua presente puede tener un efecto profundo sobre la velocidad de una reacción de hidrólisis. Cuando la reacción es bastante rápida en agua, a veces se la puede sustituir por otros solventes, tal es el caso de las mezclas propilenglicol agua para barbitúricos.

La modificación de la estructura química puede servir para retardar la hidrólisis.

Tomado de: Gennaro Alfonso R. Remington Farmacia. Tomo I. 19ª edición. Editorial Médica Panamericana. Febrero de 1998. Páginas 935 a 940.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 43501

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° 01 - 000287

Además, el rango de pH entre 5 y 8 que se reivindica en la cláusula 2 de la solicitud, se encuentra afectado por el rango de pH que divulga la anterioridad **D1** que precisa la adición de un buffer para mantener el pH en 8 con el fin de conservar la integridad del principio activo en la forma isomérica (I), el cual se mantiene en proporción del 90% en las composiciones reivindicadas. Es decir, existe una razón más para señalar la derivación evidente de la materia reivindicada a partir de las enseñanzas del estado de la técnica.

También es necesario precisar, que sobre las propiedades del compuesto como isomería constitucional (isomería plana) y translactonización se tenía amplio conocimiento desde el momento en que se inventó la molécula, tal y como puede entenderse de la lectura de bibliografía sobre anillos macrocíclicos de tipo azalida y sus derivados y con ello, la posibilidad de formularlo en un sistema líquido, cuyos excipientes no fueran otros que una solución buffer con pH 8 y un agente cosolvente como propilenglicol como se establece en el documento **D1**, motivo por el cual este Despacho ratifica el incumplimiento del artículo 18 de la Decisión 486, en cuanto a la derivación evidente del objeto reclamado en las reivindicaciones 1 y 3 a 18, a partir del estado de la técnica y de los conocimientos de conjunto de una persona normalmente versada en ciencias farmacéuticas.

Por otro lado, la mezcla de los agentes: agua y ácido, es una operación unitaria que continuamente se practica en el ámbito farmacéutico, la que se deriva de los conocimientos de conjunto de una persona versada en la materia, situación que evidencia la falta de altura inventiva de reivindicaciones 2 y 19.

Por las razones expuestas, el arte previo afecta la altura inventiva de la materia reclamada, y por consiguiente, se incumple lo dispuesto en el artículo 18 del ordenamiento jurídico andino.

8. Sobre la respuesta del solicitante

El solicitante señala en su memorial de fecha 22 de abril de 2008, que la demostración de un efecto técnico no puede ser vista como un requisito de claridad. Al respecto, cabe recordar el artículo 28 de la Decisión 486, que sobre el particular señala:

“La descripción deberá divulgar la invención de manera suficientemente clara y completa para su comprensión y para que una persona capacitada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla. La descripción de la invención indicará el nombre de la invención e incluirá la siguiente información: (...) c) Una descripción de la invención en términos que permitan la comprensión del problema técnico y de la solución aportada por la invención, exponiendo las diferencias y eventuales ventajas con respecto a la tecnología anterior.” (Subrayado fuera de texto original)

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 43501

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° 01 - 000287

En primer lugar, cabe precisar que la objeción a la solicitud por claridad se realiza en un sentido técnico, que debe ser visto en términos de coherencia entre lo planteado en los análisis y la conclusión técnica a la que llegan los inventores. La dificultad encontrada es por la falta de sustentación del efecto técnico, pues a partir de los datos allegados por el solicitante, no es posible llegar a los resultados indicados en la solicitud.

Así las cosas, el cuestionamiento de claridad no se refiere al sentido de la comprensión del objeto planteado, ni a la claridad y suficiencia para la reproducción por una persona capacitada en la materia. Dicho término se empleo con el fin de establecer el marco técnico de referencia a partir del cual se concluye la posible estabilidad superior de las composiciones. La objeción planteada se refiere a la concordancia entre la hipótesis que se plantea en el estudio de estabilidad y el resultado técnico que permite llegar a la conclusión aducida por el solicitante.

Como se ha venido señalando, si bien existen estudios técnicos sobre estabilidad, a partir de los resultados no puede concluirse que sólo bajo la proporción 90 ± 4 y 10 ± 4 de los isómeros constitucionales de azalida se logra conservar la estabilidad de la composición, dado que nunca se realizó una comparación efectiva entre fórmulas que sólo presentaran uno de los dos isómeros con el fin de determinar el comportamiento de la formulación sin variar la composición cuali-cuantitativa de la formulación en términos de los excipientes farmacéuticos.

Como se ha mencionado, existen dos clases de estudios de estabilidad, los primeros para la selección del vehículo y excipientes, y los segundos para observar el comportamiento de una formulación, con el ánimo de establecer la vida útil de un producto, en particular, de la incidencia del vehículo y de las condiciones del medio sobre la estabilidad física y química del agente activo a través del tiempo. Con los resultados experimentales de los primeros, no se puede concluir la concentración de agente activo que debe incorporarse a la fórmula, máxime si no se mencionan los datos de la cinética de la reacción y en particular del orden de la degradación, ya que en el caso que sea de orden 1, su descomposición será independiente de la concentración inicial del fármaco dentro de la formulación⁴.

⁴ El incremento de la concentración de un principio activo que se hidroliza por una cinética de orden cero hace más lento el porcentaje de descomposición.

Con las reacciones de primer orden, frecuentes en la hidrólisis de fármacos, la velocidad de cambio es directamente proporcional a la concentración de la sustancia reactiva. Por lo tanto, los cambios en la concentración del principio activo no tienen ninguna influencia sobre el porcentaje de descomposición.

Como muchas reacciones hidrolíticas son catalizadas por iones hidronio y oxhidrilo, el pH es un factor importante en la determinación de la velocidad de reacción.

Tomado de: Gennaro Alfonso R. Remington Farmacia. Tomo I. 19ª edición. Editorial Médica Panamericana. Febrero de 1998. Página 939.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 4 3 5 0 1

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° 01 - 000287

Por su parte, señala el solicitante que el requerimiento de datos de estabilidad acelerada se encuentra por fuera de la ley de patentes, en tanto que las pruebas de estabilidad estándar para la aprobación de medicamentos no constituyen requisitos de patentabilidad, este tipo de evaluación es de responsabilidad única de la autoridad sanitaria.

Sin embargo, el problema técnico solucionado por la presente invención es el de proporcionar composiciones farmacéuticas estables que comprenden una mezcla equilibrada de isómeros de antibióticos de azalida de fórmulas (I) y (II). La solución al problema técnico debe ser vista desde una perspectiva de formulación y estabilidad.

En este sentido, sólo a partir de los resultados de un diseño experimental fundado en estudios de estabilidad acelerada o de largo plazo para formulaciones farmacéuticas de azalida que conserven constante la composición del vehículo en la formulación, modifiquen las proporciones de isómeros (I) y (II) y mediante comparación con formulaciones que sólo contengan uno de los isómeros y en particular el revelado por el estado de la técnica, concluyan la superioridad técnica o la diferencia significativa en términos de estabilidad de uno respecto del otro, es posible establecer el salto cualitativo en la regla técnica que representa formular los dos isómeros en las proporciones señaladas.

Si bien, como lo afirma el solicitante, el estudio de estabilidad no forma parte de los requisitos de patentabilidad que establece el legislador andino para la concesión de patentes, si resulta fundamental para la sustentación del problema técnico y de la solución propuesta, en atención a lo previsto en el literal e) del artículo 28 de la Decisión 486. No obstante lo anterior, es claro para un conocedor de la materia que en la medida que se establezca claramente el problema técnico y la solución propuesta mediante la exposición de las diferencias y eventuales ventajas técnicas de la invención y de la exposición de la mejor manera conocida por el solicitante para llevar a la práctica su invención, será posible interpretar su contenido y alcance, además del salto cualitativo en la regla técnica con el fin de comprender la altura inventiva que envuelve y representa la invención.

Por esta razón, respetuosamente se señala que la documentación allegada no provee la información necesaria para concluir que la formulación posee altura inventiva, por el contrario, confirma la falta de validez técnica del resultado que se atribuye por cuanto el arte previo ya documentaba la necesidad de incorporar codisolventes, agua y agentes para regular el pH para evitar la descomposición de un fármaco causada por las reacciones de hidrólisis y a partir de los resultados de los estudios de estabilidad no es posible concluir ni la cinética de degradación del activo, ni la proporción de isómeros que presenta un comportamiento significativamente superior al de las composiciones convencionales.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 43501

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° 01 - 000287

Finalmente, es preciso aclarar que el análisis de nivel inventivo realizado por examinador de esta Oficina, fue hecho partiendo del problema técnico, y no como lo señala el solicitante, a partir de la solución al problema técnico planteado.

El examinador identificó en primer lugar el estado de la técnica más cercano (anterioridades citadas), así como las características técnicas diferentes con respecto a dichas anterioridades, y definió el problema técnico a solucionar sobre la base del estado de la técnica. Así las cosas, no es del caso afirmar que el examen realizado fue a posteriori, como se observó, el examen fue debidamente realizado con base en documentos anteriores a la fecha de la prioridad reivindicada, y partiendo del problema técnico planteado.

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se niegan las reivindicaciones 1 a 32, correspondientes a los folios 165 a 174.

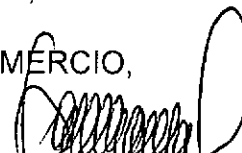
RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: Negar el privilegio de patente de invención a la creación denominada: "COMPUESTOS ANTIBIÓTICOS DE AZALIDA".

ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente al doctor Carlos R. Olarte, en su calidad de apoderado de la sociedad PFIZER PRODUCTS INC., 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 30 OCT. 2008
Dada en Bogotá D.C., a los

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


GUSTAVO VALBUENA QUIÑONES

Doctor
CARLOS R. OLARTE
Calle 100 No. 8ª - 37. Piso 10
World Trade Center - Torre A
Bogotá D.C.

202067