

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 19072

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° 01 - 001317

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 10 de enero de 2001, bajo el número 01 - 001317, se presentó la solicitud de patente de invención titulada: "FORMULACION FARMACEUTICA DE LIBERACION SOSTENIDA ADAPTADA PARA ADMINISTRACION POR INYECCION".

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 29 de enero de 2007, el 14 de marzo de 2008 y el 20 de enero de 2009, atendió oportunamente a los requerimientos formulados y presentó aclaraciones. Con la respuesta del 29 de enero de 2007 allegó nuevo capítulo reivindicatorio, el cual se ajusta a las prescripciones establecidas en el artículo 34 de la Decisión 486. Mediante escrito radicado el 22 de agosto de 2006, 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 16 contenidas en los folios 148 a 150, 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° 19072
Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° 01 - 001317

1. Objeto de la invención

El objeto de la solicitud de patente de invención se refiere a una formulación adaptada para inyección intramuscular, que comprende fulvestrant, 30% o menos de un alcohol farmacéuticamente aceptable por volumen de formulación, por lo menos 1% en peso de un solvente éster no acuoso farmacéuticamente aceptable miscible en un vehículo de ricin-oleato por volumen de formulación y una cantidad suficiente de un vehículo de ricin-oleato en forma tal de preparar una formulación de por lo menos 45mg/ml de fulvestrant.

Según el capítulo descriptivo, la invención se relaciona con una novedosa formulación farmacéutica de liberación sostenida adaptada para administración por inyección que contiene el compuesto 7α -[9-(4,4,5,5,5-pentafluoropentilsulfinil)nonil]oestra-1,3,5(10)-trieno-3,17 β -diol en solución en un vehículo ricin-oleato, el cual adicionalmente comprende por lo menos un alcohol y un solvente éster no acuoso, el cual es miscible en el vehículo ricin-oleato.

Teniendo en cuenta que la carencia de estrógeno es fundamental para el tratamiento de varias enfermedades benignas y malignas del seno y el tracto reproductor, tales como la regresión de tumores, resulta incuestionable la necesidad de formular el compuesto fulvestrant, sin embargo, aún cuando en las formulaciones convencionales se utiliza el aceite de ricino, se ha encontrado que no es posible disolver el activo en un solvente oleoso de manera tal que se logre una concentración suficientemente alta para dosificar a un paciente por vía parenteral y lograr además una rata de liberación terapéuticamente significativa, y para lograr dicha velocidad de liberación se requerirían volúmenes de formulación de por lo menos 10ml, cuando lo recomendado es no sobrepasar los 5ml en forma intramuscular. Por esta razón la presente invención recurrió a utilizar solventes orgánicos en los cuales fulvestrant fuese soluble en forma libre y que fueren miscibles en ricin-oleato introduciendo en el sistema ésteres no acuosos en el aceite.

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 10 de enero de 2000, que corresponde a la fecha de prioridad invocada respecto de la solicitud UK No. 0000313.7. Así mismo, se reivindicó la prioridad respecto de la solicitud UK No. 0008837.7, con fecha del 12 de abril de 2000.

Las prioridades fueron tenidas en cuenta para el examen de patentabilidad, según obra en los folios 212 y 213 del expediente en estudio.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 19072
Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° 01 - 001317

2.2. Documentos del estado de la técnica

Consultadas las bases de datos y los archivos con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos anteriores a la fecha de prioridad reivindicada y relacionados con la materia reclamada:

No.	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	XP-000998289*	"A case of Adenomyosis in a pigtailed monkey diagnosed by magnetic resonance imaging and treated with the novel pure antiestrogen, ICI 182,780"	June 1993
D2	EP0346014	"Therapeutic product"	1989-12-13
D3	WO9927906	"Long acting injectable formulations containing hydrogenated castor oil"	1999-06-10

***Artículo 1.** Waterton J., Breen S., Dukes M., Horrocks M., Wadsworth P. "A case of Adenomyosis in a pigtailed monkey diagnosed by magnetic resonance imaging and treated with the novel pure antiestrogen, ICI 182,780", American Association for Laboratory Animal Science. Vol. 43, No. 8. June 1993. P 247-251. XP-000998289.

Anterioridad **D1** en los folios 117 a 121, **D2** en los folios 127 y 128 y **D3** en los folios 162 a 168

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".

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

"Este requisito, previsto por el artículo 4 de la Decisión 344, que exige que la invención tenga nivel inventivo, 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

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 19072
Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° 01 - 001317

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 experto medio deberá poseer experiencia y contar con un saber general en la materia y con una serie de conocimientos en el campo específico de la invención'. (Proceso 43-IP-2002, publicado en la G.O.A.C. N° 870 de 9 de diciembre de 2002, caso: FORMULACIONES DE PEPTIDOS HIDROSOLUBLES DE LIBERACIÓN RETARDADA)

"En este contexto el Tribunal siguiendo los referidos criterios de las Cámaras de Recursos dice: '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 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.) (...). Por otra parte, a su juicio, el hecho de que un problema técnico haya sido ya resuelto no impide que, a través de otros medios no evidentes, se intente resolverlo de nuevo. 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.)'. (Proceso 13-IP-2004, ya citado).

"En consecuencia, a efectos de examinar el nivel inventivo, la Oficina Nacional Competente se fijará en el estado de la técnica existente y en lo que ello representa para una persona del oficio normalmente versada en la materia; esto es que, a la luz de los identificados conocimientos existentes en el área técnica correspondiente, se verá si para un experto medio en esa materia técnica —sin que llegue a ser una persona altamente especializada— pueda derivarse de manera evidente la regla técnica propuesta.¹

En el presente caso, el objeto carece de nivel inventivo, porque a los ojos de un experto medio en la materia, se trata de la simple aplicación de conocimientos técnicos.

En efecto, la solicitud reivindica una formulación para inyección intramuscular que contiene:

¹ Proceso 197 - IP - 2007

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 19072

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° 01 - 001317

- a) Fulvestrant en una concentración de 45mg/ml
- b) 30%p/v o menos de un alcohol (mezcla etanol : bencil alcohol)
- c) 1%p/v de un solvente éster no acuoso (seleccionado a partir de benzoato de bencilo, oleato de etilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo o sus mezclas)
- d) Vehículo de ricin-oleato

El volumen total de la formulación corresponde a 6ml o menos (5 a 5,25ml) y por consiguiente la cantidad total de fulvestrant en la formulación será de 250mg o más.

De acuerdo con el solicitante, las ventajas técnicas atribuidas a la formulación inyectable de liberación sostenida tienen que ver con la incorporación de un éster no acuoso miscible en el aceite de ricino y un alcohol, los cuales facilitan la solubilización de Fulvestrant a una concentración de por lo menos 50mg/ml.

Por su parte, el estado del arte más próximo revela composiciones de fulvestrant que presentan las siguientes características:

La anterioridad **D1**, hace referencia a un estudio efectuado en monos para evaluar la actividad antiestrogénica, en el que se utilizan composiciones de fulvestrant en un sistema constituido por aceite de ricino, a través del cual es posible administrar 4mg de principio activo por kg de peso de los monos.

El documento **D2**, incorpora en su ejemplo 3 (folio 128) formulaciones del antiestrógeno puro fulvestrant, cuyo nombre químico es 7 α -[9-(4,4,5,5,5-pentafluoropentilsulfinil)nonil]oestra-1,3,5(10)-trieno-3,17 β -diol, en sistemas que contienen aceite de ricino y alcohol bencílico para administración intramuscular.

En general señala, que la formulación presenta la siguiente composición cualitativa:

50mg de fulvestrant
400mg de alcohol bencílico
Aceite de ricino para alcanzar un volumen de 1ml.

Como se observa, la única diferencia entre la materia reclamada y las enseñanzas publicadas en las anterioridades **D1** y **D2**, reside en la utilización de un éster como benzoato de bencilo u oleato de etilo o miristato de isopropilo o palmitato de isopropilo, dentro de la formulación, como parte del vehículo y solventes para la solubilización de Fulvestrant.

La anterioridad **D3**, revela sistemas para la administración parenteral de agentes activos por vía intramuscular y de larga permanencia o de efecto prolongado, que

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 19072
Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° 01 - 001317

se componen en particular de:

a) El agente terapéutico, seleccionado entre insecticidas, acaricidas, parasiticidas, AINES, estrógenos como progestina o andrógenos entre otros.

b) aceite de ricino hidrogenado

c) Un portador hidrofóbico constituido por:

- i) triacetina, benzoato de bencilo u oleato de etilo o una combinación de ellos.
- ii) monoglicéridos acilados, propil-dicaprilatos, triglicéridos de ácido caprílico/cáprico o una combinación de ellos.

Evaluación de diferencias técnicas:

La Tabla 1, esquematiza las diferencias técnicas señaladas por la División de Nuevas Creaciones en oportunidades anteriores.

Al efectuar un análisis comparativo entre las características técnicas que definen las composiciones reveladas y las que presenta el estado del arte, es posible identificar las siguientes diferencias técnicas:

Tabla 1. Análisis de elementos característicos

Materia Reivindicada	D1 (XP000998289)	D2 (EP0346014)	D3 (WO9927906)
Cláusula 1. Formulación para inyección intramuscular	Composición farmacéutica líquida del antiestrógeno	Composiciones farmacéuticas líquidas para administración IM (intramuscular)	Composiciones para administración parenteral (líquidos inyectables) de liberación prolongada de
Fulvestrant en una concentración de 45mg/ml	ICI-182,780 comúnmente conocido como Fulvestrant 4mg/kg de peso del animal	7 α -[9-(4,4,5,5,5-pentafluoropentilsulfinil)nonil]oestra-1,3,5(10)-trieno-3,17 β -diol (Fulvestrant) 500mg	Estrógenos, progestina y andrógenos
Solvente éster no acuoso seleccionado a partir de <u>benzoato de bencilo</u> , <u>oleato de etilo</u> , miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo o sus mezclas			<u>Benzoato de bencilo u oleato de etilo</u> o sus combinaciones
Vehículo ricin-oleato	Aceite de ricino	<u>Aceite de ricino</u>	<u>Aceite de ricino hidrogenado</u>
Alcohol			

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 19072
Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° 01 - 001317

farmacéuticamente aceptable 30% p/v		Alcohol bencílico	Monoglicéridos acilados
Cláusula dependiente 11.			
Mezcla etanol : bencil alcohol 30%p/v			

Al estudiar el contenido y alcance del objeto reclamado y compararlo con los elementos esenciales de las composiciones que se revelan en el documento **D3**, es posible establecer que la diferencia esencial en la composición de los vehículos, estriba en la incorporación de un solvente de tipo monoglicérido acilado en reemplazo de un alcohol simple de tipo etanol como solvente o alcohol bencílico como agente conservante y solvente de la formulación, tal y como se define en las reivindicaciones 1 a 16 de la solicitud en estudio.

Con respecto a las enseñanzas del documento **D2**, la diferencia estriba en que el sistema revelado por el antecedente obvia la adición de un solvente éster no acuoso como benzoato de bencilo u oleato de etilo, y simplemente concreta la posibilidad de formular hasta 500mg de fulvestrant con los excipientes aceite de ricino y alcohol bencílico.

Con relación a las enseñanzas que revela el documento **D1**, la diferencia estriba en que el sistema revelado por el antecedente no incluye un alcohol y un éster como sistema cosolvente de Fulvestrant en aceite de ricino.

No obstante lo anterior, al estudiar en conjunto las enseñanzas del documento **D2** con las enseñanzas del documento **D3**, es posible subsanar la diferencia en comento, dado que el vehículo definido en la publicación **D3** se utiliza para formular agentes con características estructurales y fisicoquímicas similares al activo Fulvestrant, tal es el caso de estrógenos como progestina y andrógenos, y se fundamenta en la combinación de aceite hidrogenado de ricino con un éster o una mezcla de ellos, entre los que se encuentran benzoato de bencilo y oleato de etilo. Por su parte, el documento **D2** indica la posibilidad de formular específicamente el activo Fulvestrant en un sistema oleoso constituido por aceite de ricino y un alcohol tipo alcohol bencílico, es decir un excipiente con capacidad para solubilizar y conservar la formulación. Así, en conjunto existían anticipaciones técnicas que permitían la formulación de agentes esteroidales en vehículos oleosos que aumentan su solubilidad y que permiten modular la liberación de los activos.

De otro lado, el documento **D2** señala la posibilidad de administrar 50mg del activo por ml de la formulación, simplemente con la combinación del alcohol bencílico con aceite de ricino, tal y como se establece al afirmar que al adicionar 40% de

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 19072
Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° 01 - 001317

alcohol bencílico a una solución de fulvestrant en aceite de ricino, la solubilidad se incrementa en el orden de 50mg/mL (ver documento aportado por el solicitante folio 189 párrafo 21). Se suma a lo anterior, que las enseñanzas de **D3** permiten deducir la posibilidad de acudir a un cosolvente como oleato de etilo o benzoato de bencilo, así, resulta incuestionable que la solución al problema técnico ya había sido anticipada por el arte más cercano a la invención.

Además, el mismo documento **D3** indica que las composiciones resultantes de la aplicación de aceite de ricino hidrogenado como excipiente oleoso de la formulación, son de carácter líquido y presentan características ventajosas como la posibilidad de formar sistemas de liberación modulada en cualquiera de las vías de administración parenteral (ver abstract y descripción detallada en los folios 162 y 164).

Adicionalmente, al combinar las enseñanzas del documento **D1** con el documento **D3**, es posible alcanzar un resultado como el que propone el solicitante para resolver el problema de la solubilidad de Fulvestrant, porque precisamente el diseño que se plantea en la publicación **D3** busca un sistema de liberación prolongada para administración IM, que necesariamente incorpora altas concentraciones del principio activo y permite una liberación extendida del principio activo en el tiempo mediante la incorporación de un sistema solvente más elaborado que incluya no solamente aceite de ricino, sino un solvente éster y un alcohol como el alcohol-bencílico.

Con relación al problema y al efecto técnico, cabe señalar que de acuerdo con la respuesta del solicitante, el primero (persistente en el estado del arte), consiste en la dificultad que se presenta para diseñar sistemas de liberación modulada tipo inyectables que permitan administrar sustancias esteroidales como Fulvestrant con solubilidad aumentada para acreditar este hecho, por ello el solicitante remite al examinador el informe técnico realizado por el profesor Gellert para la solicitud equivalente US 10/872,784, allegado en la respuesta al requerimiento de fondo, para intentar superar las objeciones al nivel inventivo.

En efecto, en dicho informe, el profesor Paul Gellert, investigador del laboratorio Astrazeneca, señala que las notas del cuaderno de laboratorio se han transcrito de manera equivocada en lo que tiene que ver con los datos de solubilidad de Fulvestrant y en su escrito describe el proceso de investigación farmacotécnica para elegir el vehículo más apropiado.

En el documento se incorpora la Tabla 3, porque en ella se han incluido los valores de solubilidad alcanzada con el aceite de ricino y se indican los errores de transcripción del aparte descriptivo, en especial se indica que la solubilidad de fulvestrant es de 24,5mg/ml y no de 20mg/ml.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 19072
Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° 01 - 001317

Además se indica, que parte de las investigaciones realizadas por el profesor Gellert, en la etapa de preformulación, se basaron en la medición de la solubilidad del agente activo en un sistema binario conformado por aceite de ricino y benzoato de bencilo con ciertas variaciones en la respuesta fisicoquímica. También se indica que los valores de solubilidad fueron medidos a 25°C y que las formulaciones de fulvestrant permanecieron en solución tanto a temperaturas de 4°C (temperatura de almacenamiento) como a temperaturas de 25°C (temperatura ambiente)

De acuerdo con el texto, se recopilaron los resultados obtenidos en términos de solubilidad con la adición de 15%p/v de benzoato de bencilo a los sistemas cosolventes de alcohol-aceite de ricino al 10%, 15%, 20% y 30%p/v, situación que presenta un efecto positivo en cuanto a la solubilidad del agente activo fulvestrant

Señala además el profesor Gellert, que los resultados del anexo C demuestran que la solubilidad de fulvestrant en aceite de ricino solo (21,4mg/ml), es significativamente más alta que cuando se solubiliza el agente activo solamente en benzoato de bencilo (3.8mg/ml), y según el profesor, esto demuestra el incremento inesperado en la solubilidad por la adición de benzoato de bencilo (ver folio 182). Situación que para esta Dependencia no resulta inesperada dadas las enseñanzas que revela el estado del arte en el documento D2.

Igualmente, el profesor Gellert indica que el objetivo de diseñar un sistema de administración de fulvestrant consiste en desarrollar vehículos que permitan la liberación modulada del activo cuando se administra por vía IM, con el fin de mantener por un periodo prolongado de 2 a 4 semanas la concentración de fulvestrant y reducir la frecuencia en la administración del agente activo. Sin embargo, este hecho requeriría como mínimo formular 250mg de fulvestrant en un volumen de inyección que no pase de los 5 ó 6 mL, pero dada la baja solubilidad en medio acuoso sería necesario recurrir a un medio oleoso y en suspensión para tal efecto. Situación que para este Despacho constituye una conclusión anticipada por el antecedente D3, es decir, de las enseñanzas del estado del arte, ya que en el documento se divulgó la posibilidad de combinar aceite de ricino hidrogenado con benzoato de bencilo y alcohol bencílico para obtener sistemas de liberación modulada de cualquier agente estrogénico, progestágeno o andrógeno y ya en D2 se utilizaba el vehículo constituido por aceite de ricino y alcohol bencílico para administrar Fulvestrant por vía IM.

El profesor Gellert, señala que los sistemas cosolventes constituyen una alternativa que facilita la formulación de esta clase de sustancias. Además, se refiere a las investigaciones de Riffkin quien desde el año 1964 notó que la adición de alcohol bencílico o de benzoato de bencilo a un vehículo de aceite de ricino resultaba en la disminución de la viscosidad, la cual resultaba favorable cuando se diseñaba un sistema para inyección (ver folio 188 párrafo 18).

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 19072

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° 01 - 001317

Gellert cita los datos de Dukes, quien concluyó que con la adición de 40% p/v de alcohol bencílico a una solución de fulvestrant en aceite de ricino se aumenta su solubilidad hasta alcanzar un resultado de 50mg/ml.

Dice además el profesor Gellert, que dada la experiencia del preformulador nunca hubiera utilizado un sistema cosolvente para solubilizar Fulvestrant, toda vez que la solubilidad de este agente activo en benzoato de bencilo es significativamente menor que en aceite de ricino. Por tanto no podría llegar a pensar que se produciría un incremento en la solubilidad cuando los dos excipientes forman el sistema cosolvente, por el contrario, se pensaría en un descenso en la solubilidad del agente activo. De otra parte, los datos de solubilidad obtenidos en la etapa de preformulación indican que etanol y/o alcohol bencílico podría llegar a ser un mejor sistema cosolvente, dado que incrementa la solubilidad de fulvestrant en aceite de ricino que tan solo llegaba a ser de 45mg/ml.

Con estas consideraciones el profesor Gellert desconoce las publicaciones de Dukes y Riffkin sobre la solubilidad de Fulvestrant y análogos estructurales en sistemas cosolventes, cuando en los párrafos 18 y 21 consideró relevantes las conclusiones de los estudios revelados por estos investigadores.

Sin embargo, el profesor Gellert continúa concluyendo que el formulador calificado no hubiera recurrido a utilizar un alto contenido de alcohol en una formulación inyectable por vía IM para administración en humanos. Y señala que un alto contenido en alcohol bencílico o etanol requiere de un agente preservante adicional en las formulaciones en al menos un 2%, y la literatura relacionada ha señalado que el etanol no puede adicionarse en una proporción mayor al 10%.

En los párrafos 24 y 25 el profesor Gellert reitera y de manera contradictoria con lo señalado por Dukes, que la solubilidad máxima que se alcanza es de 45mg/ml de fulvestrant cuando se adiciona 40% de alcohol bencílico a un vehículo de aceite de ricino, obviando los datos que reporta Dukes y que él mismo incorporó dentro del texto.

Así las cosas, para este Despacho es claro que de acuerdo con Dukes el aumento en la solubilidad de Fulvestrant, cuando se adiciona alcohol bencílico a la solución de aceite de ricino alcanza un valor máximo hasta de 50mg/ml de fulvestrant (ver párrafo 21 del folio 189) y en el documento se comprueba que es posible administrarlo en este vehículo sobre reactivo biológico (ver folio 128 del antecedente D2), razón por la cual resulta inesperada la conclusión del profesor Gellert sobre la imposibilidad de administrarlo sobre reactivo biológico y con expectativas sobre humanos.

Además, el profesor Gellert concluye que teniendo en cuenta los resultados de Dukes, un preformulador experimentado habría disminuido la concentración de

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 19072
Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° 01 - 001317

alcohol bencílico o la habría reemplazado por etanol con el fin de mantener la concentración del agente activo y no habría recurrido a la utilización de alcohol bencílico por su efecto negativo sobre la solubilidad.

Sobre este último hecho y en general sobre el contenido de la declaración, es preciso indicar que los datos de Riffkin (ver folio 188 párrafo 18) coinciden con lo afirmado durante el examen de fondo, y en especial ratifican la información que revela el antecedente **D2** con respecto a la utilización de alcohol bencílico y aceite de ricino para formular fulvestrant con excelentes resultados. Contrario a la intención del solicitante, ratifican la obviedad del objeto reivindicado, porque desde 1964 cuando Riffkin publicara sus resultados ya se manejaban vehículos con constitución reconocida, en especial compuestos por alcohol bencílico y aceite de ricino para formular análogos estructurales de Fulvestrant.

Sin embargo y de manera inesperada el profesor Gellert contradice lo afirmado por los investigadores Riffkin (*citado en el texto párrafo 18*) y Dukes (*inventor del objeto revelado en el antecedente **D2** e investigador de la formulación aplicada en los casos de adenomiosis del antecedente **D1***) y le resta credibilidad a los datos sobre los que hizo clara referencia en su informe, cuando afirma que un preformulador calificado nunca habría recurrido a un sistema que comprendiera alcohol bencílico y aceite de ricino para formular Fulvestrant previendo buenos resultados, porque por separado los resultados mostraban un descenso en la solubilidad del activo, cuando claramente tanto Dukes como Riffkin señalan un resultado positivo en términos de solubilidad con la combinación de los excipientes.

Por otra parte, el profesor Gellert señala que un preformulador calificado hubiera recurrido al uso de etanol para mantener la concentración de fulvestrant y hubiera dejado de lado el uso de alcohol bencílico por vía IM y tampoco considera obvio el uso de alcohol bencílico y de etanol para la formulación de Fulvestrant. Considera que en esencia este es el efecto inesperado de la materia reclamada y que con la adición de etanol se resuelve el problema de solubilidad del agente activo.

Sin embargo, los datos de Dukes contradicen lo afirmado por el profesor Gellert, porque el antecedente **D2** ya marcaba el camino a seguir en la formulación de sistemas cosolventes, aunque no especifique el uso de etanol, además, el sistema cosolvente al que siempre ha hecho referencia la solicitud se encuentra conformado por el éster no acuoso junto al alcohol farmacéuticamente aceptable en aceite de ricino, tal y como se entiende de la lectura de la cláusula 1. Así, la materia resulta derivable del estado del arte, toda vez que desde 1964 se tiene conocimiento del efecto que causa el sistema cosolvente alcohol bencílico – benzoato de bencilo sobre la solubilidad de Fulvestrant en aceite de ricino.

Para corroborar este hecho se remite al solicitante al sustento descriptivo de la

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 19072

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° 01 - 001317

solicitud, en donde claramente se indica que el salto cualitativo en la regla técnica estriba en la adición de un solvente éster no acuoso miscible en aceite de ricino y un alcohol farmacéuticamente aceptable (sin entrar a discutir la especie química del alcohol) y no centra la discusión técnica en el cambio de especies químicas, es decir, alcohol bencílico por etanol o en la mezcla de los dos solventes. De hecho, la adición de etanol no se considera un elemento esencial para definir las composiciones, toda vez que la cláusula independiente 1 en la que se definen los elementos característicos y relevantes de la formulación, no se menciona el solvente etanol, sólo indica la posibilidad de que sea un alcohol farmacéuticamente aceptable y por el contrario se le otorga mayor relevancia al hecho de adicionar un éster no acuoso como benzoato de bencilo (ver folio 12 de la solicitud).

Sólo hasta la cláusula dependiente 11 se indica que se trata de una mezcla etanol: alcohol bencílico, sin embargo, los antecedentes son claros al especificar el efecto inesperado que se alcanza con el alcohol bencílico en las formulaciones (ver documento D2) y el documento D3 ratifica este hecho señalando que cualquier clase de estrógeno, progestágeno o andrógeno puede formularse en un vehículo que contenga benzoato de bencilo y alcohol bencílico en aceite de ricino y además incluye ésteres de monoglicéridos para conservar la solubilidad de los agentes activos en los sistemas de entrega.

En suma, el concepto inventivo que se atribuye el solicitante encuentra anticipaciones prácticas en las enseñanzas que conjuntamente revelan las publicaciones D2 y D3 por un lado o D1 y D3 por el otro. Una persona normalmente versada en la materia podría recurrir a cualquiera de los grupos de documentos señalados para desarrollar un sistema como el que se presenta en la solicitud, de hecho alcanzaría el mismo resultado que reclama el solicitante como inventivo dado que la mera incorporación de un éster, un alcohol y su combinación con aceite de ricino es la responsable del aumento sorpresivo de la solubilidad en formulaciones inyectables de liberación prolongada, o tan sólo la incorporación de alcohol ya genera aumento en la solubilidad de Fulvestrant y resuelve el problema de la administración de una cantidad superior del compuesto y mayor a la formulada por la solicitud en estudio (>45mg/ml), tal y como se corrobora con las investigaciones que Dukes y Raffkin revelaron para el estado de la técnica.

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.

4. Sobre la respuesta del solicitante

En primer lugar cabe señalar, que de acuerdo con la traducción al español de la sustancia "castor oil", y de acuerdo con el léxico técnico y el diccionario para

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 19072

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° 01 - 001317

ingenieros ², en el idioma español la sustancia se denomina aceite de ricino, excipiente comúnmente aceptado para formular sistemas líquidos oleosos que contienen sustancias con actividad terapéutica y con características lipofílicas, razón por la cual, en la evaluación de los requisitos de patentabilidad siempre se hará referencia al nombre técnico común de dicho excipiente, no obstante, el solicitante continúe denominándolo por su nombre común en idioma inglés.

Por otra parte, el solicitante acompaña su memorial de respuesta con el pronunciamiento del profesor Paul Richard Gellert, científico e investigador principal de la compañía Astrazeneca, quien presenta argumentaciones técnicas relacionadas con la patentabilidad de la invención. Sobre el particular es preciso recordar, que ya se hizo referencia al contenido del texto enviado por el solicitante en el aparte de nivel inventivo, dada la importancia de las exposiciones técnicas que se presentan en el documento.

Con relación al contenido y enseñanzas del documento **D3**, el solicitante señala lo siguiente: "D3 es un documento nuevo que no debería ser relevante por la siguiente razón: D3 sólo se refiere a aceite de castor hidrogenado y no a aceite de castor en sí, al mismo tiempo que estos tienen propiedades físicas muy diferentes a la vista de un experto en formulaciones. A manera de ejemplo, el aceite de castor es un líquido mientras que el aceite de castor hidrogenado es un sólido, el cual se usa únicamente a un nivel de aproximadamente 1% en la formulación de D3".

Al respecto, se reitera lo informado en el oficio No. 11320 del 4 de septiembre de 2008, sobre las enseñanzas del documento **D3** y la importancia de su contenido técnico. Este documento señala la posibilidad de estabilizar un sistema que contenga benzoato de bencilo (como solvente tipo éster en la formulación), alcohol bencílico (como solvente alcohólico del vehículo) y una base oleosa fundamental que se encuentra compuesta principalmente por aceite de ricino hidrogenado.

En el documento **D3** se especifica de manera adicional que las composiciones obtenidas son líquidos para administración parenteral, situación que resulta obvia para un conocedor de la materia, toda vez que por vía parenteral es imposible administrar sólidos y en la fabricación de sistemas oleosos resulta indispensable el manejo de la temperatura con el fin de controlar el estado de las grasas cuando se preparan las formulaciones, no en vano existe amplia bibliografía técnica relacionada con el diseño de sistemas farmacéuticos líquidos de carácter oleoso y de liberación modificada ³.

² Castor Oil: Aceite de ricino.

Robb Louis A. Diccionario para Ingenieros Español-Inglés e Inglés-Español. Sociedad Americana de Ingenieros Civiles. Editorial Continental. 1989. México. Página 374.

(Ver folios 206 a 211 sobre propiedades del aceite de ricino).

³ Soluciones no acuosas:

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 19072

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° 01 - 001317

En consecuencia, aun cuando el solicitante encuentre que el aceite de ricino hidrogenado es sólido, las formulaciones que se obtienen al combinar esta clase de excipiente con solventes orgánicos como benzoato de bencilo y alcohol bencílico a una temperatura específica, permiten que se obtengan sistemas líquidos de liberación modulada, no en vano se establecen las siguientes proporciones dentro de la formulación:

1 a 10% de un agente terapéutico que presenta un núcleo tipo progestina, estrógeno o andrógeno.

0,3 a 5% de aceite de ricino hidrogenado (en cuya composición se presentan triglicéridos del ácido ricin-oléico en proporciones del 70 a 80%)

Un vehículo portador hidrófobo que contiene 30 a 45% de benzoato de bencilo u oleato de etilo y 55 a 70% de un monoglicérido acilado

Así, al comparar la composición del vehículo que revela el antecedente con las características que precisa el solicitante en el pliego reivindicatorio, es claro que la composición del vehículo que incluye un 30% de alcohol por volumen de formulación, 1% de un éster no acuoso miscible en un vehículo de ricin-oleato por volumen de formulación y una cantidad de un vehículo de ricin-oleato para preparar una formulación que contenga 45mg/ml de fulvestrant, se deriva de manera evidente de las enseñanzas reveladas por el estado del arte en **D3**, las que en conjunto con **D2** anticipan el concepto común e inventivo reclamado por el solicitante.

Los disolventes orgánicos sirven como base para soluciones de inyección cuando:

- a) El medicamento no muestra suficiente solubilidad en agua,
- b) El medicamento se descompone fácilmente en agua,
- c) Se desea un efecto retardado

Aceites grasos:

Un gran número de medicamentos inyectables se elaboran como soluciones oleosas o como suspensiones oleosas. Con este fin, en algunas Farmacopeas se prescriben diversos aceites vegetales. Ocupan el primer lugar los aceites de cacahuete, oliva, almendras, girasol, soja y sésamo. El aceite de ricino muestra generalmente una capacidad disolvente de medicamentos muy favorable.

Oleato de etilo:

En los aceites grasos es desventajoso el que se solidifiquen a temperaturas bajas, como ocurre en el invierno (lo que tiene especial importancia en medicina y farmacia veterinaria y en farmacia militar, así como en casos de urgencia, como en épocas de catástrofe, por ejemplo), por lo que deben ser sometidos a calentamiento para su aplicación. Por lo contrario, el oleato de etilo permanece fluido en las citadas condiciones. Posee una viscosidad notablemente baja, lo que permite, además que su inyección sea indolora y que la reabsorción de medicamentos sea rápida.

De igual manera, se utilizan otros ésteres de alcoholes monovalentes.

Voight R. "Lehrbuch der pharmazeutischen technologie". Editorial VER Verlag, Volk und Gesundheit. Editorial Acribia. Traducción al Español. España. 1982. Páginas 428 y 429 correspondientes a los folios 204 y 205.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 19072

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° 01 - 001317

Por otra parte, el problema de solubilidad del agente activo ya se había resuelto con la adición de alcohol bencílico y benzoato de bencilo o de oleato de etilo, tal y como se entiende a partir de la lectura del antecedente **D3** y no sólo los documentos relacionados por la División de Nuevas Creaciones dan cuenta de este hecho, la literatura básica a la que tiene acceso una persona normalmente versada en la materia técnica, cuando estudia los pormenores de la etapa de preformulación farmacotécnica ya señalaba la posibilidad de adicionar un éster como oleato de etilo, porque permanece líquido aún a bajas temperaturas, posee una viscosidad notablemente baja y permite que la administración del medicamento sea indolora².

Después de lo anterior, se concluye que la solicitud no tiene nivel inventivo, no cumpliendo con lo dispuesto en los artículos 14 y 18 de la Decisión 486, por las razones anteriormente expuestas.

RESUELVE

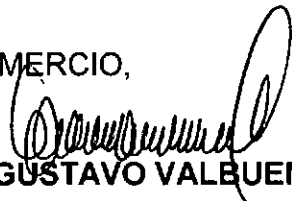
ARTICULO PRIMERO: Negar el privilegio de patente de invención a la creación denominada: "FORMULACION FARMACEUTICA DE LIBERACION SOSTENIDA ADAPTADA PARA ADMINISTRACION POR INYECCION".

ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente al doctor Juan Pablo Cadena Sarmiento, en su calidad de apoderado sustituto de la sociedad ASTRAZENECA AB., 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 **27 ABR. 2009**

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


GUSTAVO VALBUENA QUIÑONES

Doctor
JUAN PABLO CADENA SARMIENTO
Carrera 7 No. 71 – 21. Torre B. Of. 402
Bogotá D.C.

202067