



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

RESOLUCIÓN 46161

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 01 001317

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en los artículos 4, numeral 24 del decreto 2153 de 1992 y 50 del Código Contencioso Administrativo, y

CONSIDERANDO

PRIMERO: Que mediante Resolución 19072 del 29 de abril de 2009, la Superintendencia de Industria y Comercio, negó el privilegio de patente de invención a la creación denominada: "FORMULACION FARMACEUTICA DE LIBERACION SOSTENIDA ADAPTADA PARA ADMINISTRACION POR INYECCION"

SEGUNDO: Que mediante escrito radicado en esta entidad el 28 de mayo de 2009, bajo el número 01 001317 00017 - 0000, el doctor Juan Pablo Cadena Sarmiento, en su calidad de apoderado de la sociedad Astrazeneca Ab., interpuso recurso de reposición contra la decisión contenida en la citada resolución, con el objeto de que se revoque la mencionada providencia y en consecuencia "se conceda el privilegio de patente, para el objeto de la solicitud en referencia".

TERCERO: Que el recurso a que hace referencia el ordinal anterior se fundamentó, de la siguiente manera:

Señala el recurrente: "En principio, es preciso aclarar que el objeto de la presentación de la declaración de Gellert no es en ningún caso demostrar el efecto en solubilidad, sino comprobar que el arte previo hubiese llevado al técnico versado en la materia en otras direcciones y que la formulación en contra de estas enseñanzas es lo que se constituye como el aporte de los inventores de la presente invención al arte previo y que por demás concede la inventiva necesaria a la presente invención.

"Asimismo, con todo respeto solicitamos que el Señor Examinador otorgue el peso necesario a dicha declaración y en ese mismo sentido que reoriente su posición al respecto de la misma, ya que ésta declaración en lugar de contradecirse realiza un análisis concienzudo del estado de la técnica.

Precisamente las conclusiones del profesor Gellert indican lo inesperado del diseño de la formulación que se reclama y cómo las enseñanzas existentes en el momento orientarían al técnico versado en la materia en otras direcciones en conjunto contrarias.

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 Conmutador: 5870000
Fax: 5870284. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

46161



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

RESOLUCIÓN 46161

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 01 001317

"Asimismo, con todo respeto solicitamos que el Señor Examinador otorgue el peso necesario a dicha declaración y en ese mismo sentido que reoriente su posición al respecto de la misma, ya que ésta declaración en lugar de contradecirse realiza un análisis concienzudo del estado de la técnica.

Precisamente las conclusiones del profesor Gellert indican lo inesperado del diseño de la formulación que se reclama y cómo las enseñanzas existentes en el momento orientarían al técnico versado en la materia en otras direcciones en conjunto contrarias.

"Adicionalmente, como se argumenta en esta declaración es claro que, antes de añadir excipiente alguno a la formulación divulgada en Dukes, se hubiesen realizado previamente pruebas de tamizaje de preformulación. En este contexto, la baja solubilidad del Fulvestrant en benzoato de bencilo evidenciado en cualquiera de estas pruebas hubiese llevado al técnico versado en la materia a no formular Fulvestrant en presencia de benzoato de bencilo. De aquí también se puede concluir, como se explica en la declaración de Gellert, que la totalidad del arte previo alejaría al técnico versado en la materia de la formulación específica objeto de la presente invención.

"De todas formas, si se realizara una formulación de Fulvestrant en benzoato de bencilo se esperaría que su solubilidad decreciera, siendo lo contrario lo que corresponde justamente con el efecto inesperado alcanzado por la presente invención: al formular el Fulvestrant en benzoato de bencilo su solubilidad aumenta inesperadamente.

"Así, el nivel inventivo de la presente invención radica en que no existe evidencia en el arte previo que hubiese llevado al técnico versado en la materia a una formulación como la que se reclama y en el efecto inesperado que se obtiene al formular un principio activo alejándose de las enseñanzas del estado de la técnica. Esto sin dejar de lado que la materia objeto de la reclamación se define claramente como una formulación específica que no está indicada en ninguno de los documentos independientemente o en combinación.

"Por otro lado, sobre las consideraciones del Señor Examinador en cuanto al documento D3 estamos en total desacuerdo. Las divulgaciones de este documento en ningún caso son extrapolables a la presente invención, ya que se trata de la formulación de un principio activo totalmente diferente al Fulvestrant. De hecho los ejemplos de formulación que presentan se refieren a la Ivermectina, la cual no solamente presenta una estructura distinta, sino que ni siquiera es un esteroide. Por

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 Conmutador: 5870000
Fax: 5870284. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

RESOLUCIÓN 46161

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 01 001317

lo tanto no son formulaciones comparables.

La mención que se realiza sobre esteroides solo afectaría la presente invención en una aproximación en retrospectiva, lo que en ningún caso es válido. Igualmente, la generalidad del documento D3 no serviría de referente para un técnico versado en la materia. Por el contrario dicho técnico habría hecho caso omiso de dichas divulgaciones generales y no soportadas.

"De igual forma, discrepamos totalmente con la aproximación del Señor Examinador sobre el documento de Riffkin, ya que los datos de solubilidad que se presentan en este caso se relacionan con esteroides diferentes al Fulvestrant, con características estructurales totalmente dispares. No es procedente obviar la estructura diferencial del Fulvestrant y su larga cadena lateral, de la cual se deriva directamente la menor solubilidad que presenta con respecto a los demás esteroides formulados en benzoato de bencilo.

"Por todo esto no sería factible para un técnico versado en la materia tomar el arte previo mencionado específicamente en lo que se refiere a propiedades de solubilidad típicas de los esteroides y aplicarlos a una molécula totalmente atípica como lo es el Fulvestrant que sitúa al formulador promedio ante un escenario muy diferente y lo enfrenta a problemas técnicos también distintos.

"Resulta injusto e inquietante que el Señor Examinador proponga la demostración de la divergencia de la presente invención con respecto a las orientaciones del arte previo como imprecisiones, ya que esto es exactamente lo que le otorga inventiva a la formulación que se reclama.

"De todo el análisis anterior es evidente que la invención no podría anticiparse a partir de las enseñanzas del arte previo. Consecuentemente, a la luz de este razonamiento queda totalmente desvirtuada la tesis de que la combinación del documento D2 con el documento D3 llevaría al técnico versado en la materia a una invención como la que se reclama. En particular porque D2 no indica el uso del estereato de bencilo como solvente del Fulvestrant y D3 en ningún caso subsana dicha falencia, ni siquiera hubiese sido consultado por un técnico versado en la materia y en cualquier caso no lo hubiese llevado a concebir el uso de dicho solvente para una formulación mejorada del agente activo Fulvestrant.

"Igual situación queda demostrada para la combinación del documento D1 con el documento D3, primero porque esta combinación no resulta de ninguna manera en la

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 Conmutador: 5870000
Fax: 5870284. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. – Colombia



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

RESOLUCIÓN ⁴⁶¹⁶¹

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 01 001317

formulación del Fulvestrant en estereato de bencilo, segundo porque como ya explicamos no es posible que el técnico versado en la materia hubiese tenido en cuenta el documento D3 en el momento de concepción de la invención y porque en contraposición a las consideraciones del Señor Examinador errado el resultado a alcanzar no podía preverse y mucho menos se constituye como el aporte a la invención."

CUARTO: Que para atender lo señalado en el artículo 59 del Código Contencioso Administrativo es preciso resolver todas las cuestiones que hayan sido planteadas y las que aparezcan con motivo del recurso, en los siguientes términos:

1. NORMA APLICABLE

El artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina establece que: "Los Países Miembros 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".

El artículo 18 de la norma comunitaria expone que "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."

2. FRENTE AL CASO EN ESTUDIO

Examinadas nuevamente las actuaciones administrativas que cursan en este expediente se encuentra que la solicitud se relaciona con 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.

Con respecto a los documentos allegados por el recurrente, en la oportunidad jurídica anterior este Despacho hizo alusión al documento que incluye el pronunciamiento del Profesor Paul Richard Gellert, científico e investigador principal de la compañía

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 Conmutador: 5870000
Fax: 5870284. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 46161

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 01 001317

Astrazeneca, quien presentó argumentaciones técnicas relacionadas con la patentabilidad de la invención. Es preciso señalar que el documento incluye información que no fundamenta la tesis del señor recurrente por lo que resulta contradictorio y no constituye una prueba contundente acerca del nivel inventivo de la materia reivindicada.

También es importante resaltar que esta Entidad estudió juiciosamente el contenido del documento y encontró incongruencias que no pueden ser consideradas por el recurrente como una falta atribuible al examinador. Por el contrario, existen pronunciamientos de personas versadas en la materia técnica que coinciden con lo indicado por esta Superintendencia, tal es el caso de la cita sobre las consideraciones técnicas 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).

En el concepto técnico de negación se retomó el contenido de la publicación y en primer lugar se precisó que el texto recopilaba los resultados obtenidos en términos de solubilidad para el agente activo fulvestrant, mediante 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 demostraba un efecto positivo en cuanto a la solubilidad del fármaco.

En especial, la Tabla 3 presentaba los valores de solubilidad alcanzada con el aceite de ricino e indicaba los errores de transcripción del aparte descriptivo, particularmente sobre la solubilidad de fulvestrant que de acuerdo con la tabla corresponde a 24,5mg/ml y no a 20mg/ml.

En el concepto además se retoman las conclusiones de Gellert sobre los resultados de los estudios de preformulación, en los que midió 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 indicó 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). El anexo C también fue objeto de estudio por esta Superintendencia, dado que allí se demuestra que la solubilidad de fulvestrant en aceite de ricino solo es significativamente más alta que cuando se solubiliza el agente activo solamente en benzoato de bencilo (21,4mg/ml vs 3.8mg/ml). Lo que en palabras del profesor Gellert constituye una

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 Conmutador: 5870000
Fax: 5870284. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

RESOLUCIÓN 46161

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 01 001317

prueba del incremento inesperado en la solubilidad por la adición de benzoato de bencilo (ver folio 182).

Sin embargo, como se concluyó en la negación esta situación no resulta inesperada, dadas las enseñanzas que revelaba el estado del arte en el documento D2.

En segundo lugar, el concepto técnico de negación hizo referencia al objetivo técnico de los ensayos al que hizo referencia el Profesor Gellert cuando indicaba que se trataba de diseñar un sistema de administración de fulvestrant consistente en vehículos que permitan la liberación modulada del activo cuando se administra por vía IM. Lo anterior, 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.

Este hecho requeriría como mínimo formular 250mg de fulvestrant en un volumen de inyección que no pasara 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.

Al respecto se indicó que la solución aportada al estado del arte y defendida por el profesor Gellert era una conclusión que resultaba anticipada por el contenido técnico revelado en el antecedente **D3** ya que las enseñanzas del estado señalaban 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.

En tercer lugar el Profesor Gellert señaló que los sistemas cosolventes constituían una alternativa que facilitaba la formulación de esta clase de sustancias por lo que fundamentó su consideración en las conclusiones que Riffkin y otros colaboradores habían publicado desde el año 1964 cuando 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.

Menciono además los resultados de las investigaciones efectuadas por 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.

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 Conmutador: 5870000
Fax: 5870284. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 46161

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 01 001317

Y concluyó, en virtud de las consideraciones a las que hizo referencia 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 era significativamente menor que en aceite de ricino. Por tanto un experto en la materia 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.

Además señaló 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 señaló en otro aparte del texto que un alto contenido en alcohol bencílico o etanol sugería la presencia de un agente preservante adicional en las formulaciones en al menos un 2% y la literatura relacionada ha señalado que es imposible adicionar etanol en una proporción mayor al 10%.

Sobre este tercer aspecto se señaló que con las conclusiones del profesor Gellert se desconocían los resultados obtenidos por investigadores como Dukes y Riffkin, quienes estudiaron la solubilidad de Fulvestrant y análogos estructurales en sistemas cosolventes.

Además, de acuerdo con Dukes se produce un aumento en la solubilidad de Fulvestrant cuando se adiciona alcohol bencílico a la solución de aceite de ricino alcanzando un valor máximo hasta de 50mg/ml de fulvestrant (ver párrafo 21 del folio 189), lo que lleva a concluir a un conocedor de la materia que es posible formular fulvestrant en este vehículo y administrarlo en re activo biológico (ver folio 128 del antecedente D2), razón por la cual, la conclusión del Profesor Gellert no es acertada ya que si es posible adicionar alcohol bencílico a la formulación en altas proporciones.

Tampoco es cierto que en virtud de los resultados de Dukes un preformulador experimentado habría disminuido la concentración de 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, porque los datos de Riffkin (ver folio 188 párrafo 18) coinciden con lo

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 Conmutador: 5870000
Fax: 5870284. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. – Colombia



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 46161

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 01 001317

afirmado por esta Dependencia 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.

De esta manera, y contrario a la intención del recurrente, ratifican la obviedad del objeto reivindicado ya que desde 1964 Riffkin señaló la posibilidad de utilizar vehículos compuestos por alcohol bencílico y aceite de ricino para formular análogos estructurales de Fulvestrant.

En consecuencia, para esta Oficina es claro que las conclusiones del profesor Gellert contradicen 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, los datos de Dukes rebaten 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.

Por todas las razones expuestas esta Entidad considera que ha efectuado un análisis soportado en fundamentos técnicos, que ha tenido en cuenta los argumentos esgrimidos por el recurrente y que ha otorgado el peso técnico a las conclusiones señaladas por el profesor Gellert. Sin embargo, las pruebas aportadas no conducen al reconocimiento del nivel inventivo ya que no presentan resultados que soportan lo afirmado por el recurrente. Asimismo, las conclusiones son contradictorias y para sorpresa del recurrente apoyan la tesis formulada por esta Oficina durante las tres oportunidades del examen, acerca de la falta de altura inventiva de la materia

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 Conmutador: 5870000
Fax: 5870284, Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. – Colombia



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

RESOLUCIÓN 46161

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 01 001317

reivindicada.

De otra parte, en lo que atañe a la información divulgada en la declaración de Dukes es preciso señalar que no es acertado analizar el contenido de la publicación D2, sin tener en cuenta las enseñanzas que revela el documento D3 y con ello llegar a concluir que la materia objeto de estudio si cumple con el requisito de altura inventiva.

En repetidas oportunidades se señaló que las conclusiones de Dukes, publicadas en el documento D2, establece la posibilidad de administrar 50mg del activo por ml de la formulación simplemente con la combinación de alcohol bencílico con aceite de ricino y si sumado a esto se analiza que en el documento D3 se permite acudir a un cosolvente como oleato de etilo o benzoato de bencilo, resulta incuestionable que la solución al problema técnico ya había sido anticipada por el estado del arte más cercano a la invención.

Ahora bien, las pruebas de tamizaje de las que habla el recurrente conforman el conjunto de ensayos fisicoquímicos y farmacotécnicos de la etapa de preformulación. Sin embargo, no basta con determinar que en dicha etapa los resultados en presencia de benzoato de bencilo no fueran prometedores para eliminar de las posibilidades la elección de este excipiente, ya que olvida el señor recurrente que la adición de un cosolvente en un sistema modifica sustancialmente las características del mismo, no en vano existen los sistemas binarios y ternarios para la solubilización de fármacos que presentan dificultad en la etapa de preformulación.

En consecuencia, una persona con conocimientos en el área de las ciencias farmacéuticas no descartaría las enseñanzas del documento D3 porque en esta publicación se presentan técnicas valiosas para la formulación de líquidos inyectables en sistemas de liberación prolongada, toda vez que este sistema resuelve los problemas de solubilidad de moléculas voluminosas, de peso molecular considerable y altamente lipofilicas. Y al combinar sus enseñanzas con las reveladas por Dukes, especialmente en lo que tiene que ver con el aumento en la solubilidad de Fulvestrant cuando se adiciona alcohol bencílico a la solución de aceite de ricino con valores máximos hasta de 50mg/ml de fulvestrant (ver párrafo 21 del folio 189) claramente se observa que las características esenciales del concepto inventivo reivindicado se encuentran anticipadas por los documentos del estado del arte.

Ahora bien, como se indicó en apartes anteriores sobre los argumentos relacionados con el efecto inesperado, no es acertado extrapolar el resultado que se obtiene con

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 Conmutador: 5870000
Fax: 5870284. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

RESOLUCIÓN³ - 46161

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 01 001317

un excipiente en términos de solubilidad con el que se alcanza en un sistema binario o ternario de cosolventes.

Para un conocedor de las ciencias farmacéuticas es claro que en la formulación de inyectables se recurre a los sistemas cosolventes porque de esta manera se mejora la solubilidad de los fármacos, razón por la cual, no puede considerarse como conclusión absoluta que si en las pruebas preliminares de solubilidad se producen resultados desalentadores dicho excipiente se relega de las pruebas de solubilidad en sistemas binarios o ternarios.

Por otra parte, es equivocado señalar que en el estado del arte no existían enseñanzas sobre el uso de benzoato de bencilo como agente adyuvante para la formulación de líquidos inyectables, porque el documento D3 demuestra una situación totalmente contraria a la afirmada por el señor recurrente. Si bien es cierto, en este documento no se formula Fulvestrant, si se incluyen compuestos que presentan dificultad técnica en la formulación de soluciones de bajo volumen, tal es el caso de andrógenos, estrógenos y progestina y aunque presentan diferencias notables en su estructura química y por tanto en su comportamiento fisicoquímico con respecto a fulvestrant, también es cierto que en el estado de la técnica existe evidencia clara de la formulación de fulvestrant en aceite de ricino y alcohol bencílico y que el uso de sistemas cosolventes mejoran la solubilidad de los compuestos en ciertas sustancias que en etapas previas presentarían baja solubilidad.

También es cierto que personas conocedoras del arte previo señalaron que la adición de alcohol bencílico o de benzoato de bencilo a un vehículo de aceite de ricino causaba la disminución de la viscosidad, lo que resultaba favorable para el diseño de un sistema para inyección (ver folio 188 párrafo 18). Estas conclusiones fueron publicadas por Riffkin desde el año 1964 y fueron parte del apoyo argumentativo que presentó el señor recurrente durante las etapas de estudio preliminar.

Es decir, el estado del arte que presentan los documentos D2 y D3 señalan claramente el camino para la solución del problema técnico, por lo que esta Superintendencia afectó siempre la altura inventiva de la formulación y nunca la falta de novedad con respecto a alguno de los documentos señalados en las etapas previas al examen definitivo. Así las cosas, el hecho de que la formulación sea específica y no se encuentre indicada en ninguno de los documentos no es un argumento que desvirtúe las enseñanzas reveladas por los documentos D2 y D3 o D1 y D3, porque como se ha indicado reiteradamente esta Dependencia consideró la falta de altura inventiva como elemento para decidir en contra de las pretensiones del

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 Conmutador: 5870000
Fax: 5870284. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. – Colombia



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

RESOLUCIÓN- 48161

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 01 001317

señor recurrente, sin señalar en algún momento la falta de novedad.

De otro lado, en cuanto a las enseñanzas del documento D3, como lo ha señalado de manera acertada el recurrente el compuesto activo Ivermectina corresponde a un macrociclo lactónico que presenta propiedades disímiles de Fulvestrant por cuanto, éste último corresponde a un derivado del ciclopentanoperhidrofenantreno.

Sin embargo, el recurrente obvia las consideraciones técnicas que acompañan el resumen de la publicación D3, y de manera equivocada desvirtúa sus enseñanzas con fundamento en que en la publicación no se encuentra soporte para la formulación.

En D3 se presenta el objeto central de la publicación en la forma de un sistema líquido inyectable de liberación prolongada para la formulación de sustancias con características fisicoquímicas diversas, elegidas del grupo que consiste en: insecticidas, acaricidas, parasiticidas y anti-inflamatorios no esteroideos, entre otros. En especial, el folio 163 líneas 13 y 14 de la publicación señala la posibilidad de formular en el sistema estrógenos o progestágenos, por lo que el argumento del solicitante queda desvirtuado en la medida que se analizan las características del agente activo fulvestrant que presenta estructura análoga al estrógeno natural, por ser derivado de ciclopentanoperhidrofenantreno y porque para un conocedor en la materia es razonable que en este documento se han probado sustancias con núcleos similares al del agente activo objeto de análisis.

Contrario a lo señalado por el recurrente, una persona con conocimientos en ciencias farmacéuticas y en particular, en la preparación de sistemas cosolventes para vehiculizar sustancias cuyo comportamiento fisicoquímico impide su solubilización en pequeños volúmenes recurriría al contenido de dicha publicación, toda vez que allí se plantean diseños que permiten solubilizar sustancias con núcleos complejos como es el caso de los derivados de ciclopentanoperhidrofenantreno.

En lo referente a los argumentos sobre las características estructurales de fulvestrant y su solubilidad, como se indicó en el concepto técnico de negación No. 524 de 19/02/2009 y en la resolución de negación folio 9, desde el año 1964, el investigador Riffkin 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. Además, señaló que en la Tabla 11 del mismo documento se incluían datos de solubilidad correspondiente al activo caproato de 17 -hidroxiprogesterona en aceite de ricino solo

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 Conmutador: 5870000
Fax: 5870284. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. -- Colombia



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

RESOLUCIÓN 46161

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 01 001317

y en aceite de ricino con benzoato de bencilo como cosolvente. Pero además esta tabla reporta que la solubilidad de fulvestrant en aceite de ricino a 25°C alcanza los 20mg/mL (ver folio 202).

En consecuencia, la tabla 11 que es traída de los datos reportados por Riffkin no sólo señala la solubilidad del caproato de 17-hidroxiprogesterona, sino también de Fulvestrant, lo que permite concluir a un conocedor de la materia que los ensayos han sido efectuados para estructuras anulares similares a la del Fulvestrant y para el mismo fármaco objeto de estudio, toda vez que su comportamiento en el vehículo resulta similar dadas las características fisicoquímicas de las moléculas.

Así las cosas, una persona medianamente versada en la materia si habría retornado las enseñanzas de Riffkin, toda vez que con sus estudios llega a conclusiones generales sobre el comportamiento de sustancias tipo hormonas esteroidales.

Y con base en la información aportada por documentos como D2 es claro que la aplicación de sistemas cosolventes como alcohol bencílico en un vehículo de aceite de ricino aumenta la solubilidad del activo fulvestrant hasta 50mg/mL, situación que le permite vislumbrar a un conocedor de la materia que, combinando sus resultados con las enseñanzas del documento D3 es factible adicionar como cosolvente un éster no acuoso como adyuvante en la formulación, lo anterior, con el fin de diseñar un vehículo farmacéutico que permita administrar agentes activos con núcleos estructuralmente complejos y en volúmenes pequeños.

Así, las conclusiones que se derivan de las enseñanzas de los documentos D2 y D3 son consecuentes con los resultados obtenidos por Riffkin para estructuras anulares derivadas del ciclopentanoperhidrofenantreno incluidas en vehículos líquidos oleosos conformados por aceite de ricino y benzoato de bencilo.

Finalmente, sobre las anticipaciones del arte previo argumentado por el recurrente, es preciso señalar que en el capítulo reivindicatorio de los folios 148 a 150 no se encuentra mención alguna al estearato de bencilo como coadyuvante de la formulación, de hecho la cláusula 12 que define las especies químicas utilizadas por ser solvente tipo éster no acuoso son benzoato de bencilo, oleato de etilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo o sus mezclas. En consecuencia, dado que el documento del estado del arte D3 señala la presencia de benzoato de bencilo o de oleato de etilo como coadyuvante en formulaciones líquidas de liberación prolongada es claro que este documento claramente anticipa las características esenciales de las composiciones reivindicadas. De hecho, de manera razonable se ha señalado en

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 Conmutador: 5870000
Fax: 5870284. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 46161

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 01 001317

múltiples oportunidades que el requisito afectado corresponde al nivel inventivo, como quiera que las enseñanzas de los documentos del estado del arte D2 y D3 divulgan formulaciones de fulvestrant en sistemas líquidos para administración parenteral y en pequeños volúmenes, logrando un nivel aceptable en la solubilización del agente activo.

Se reitera al recurrente que los argumentos relacionados con las enseñanzas de los documentos D1 y D3 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 por vía IM que necesariamente incorpora altas concentraciones del principio activo y que 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.

Por otra parte, le asiste razón al recurrente al afirmar que en estos documentos no se menciona la presencia de estearato de bencilo, porque realmente el adyuvante que se menciona en ellos corresponde realmente a benzoato de bencilo, es decir, el mismo excipiente que señaló el solicitante en sus pretensiones, particularmente en la cláusula 12 del capítulo reivindicatorio que reposa en los folios 148 a 150.

Con respecto al problema técnico persistente en el estado del arte consiste es claro que se fundamente en la dificultad que se presenta para diseñar sistemas de liberación modulada tipo inyectables que permitan administrar sustancias esteroidales como Fulvestrant con solubilidad aumentada.

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 éste res de monoglicéridos para conservar la solubilidad de los agentes activos en los sistemas de entrega. Igual situación ocurre con las publicaciones D1 y D3 que anticipan la posibilidad de formular fulvestrant en aceite de ricino y además adicionar sistemas cosolventes para mejorar la solubilidad de sustancias farmacológicamente activas con propiedades fisicoquímicas inconvenientes para su formulación en sistemas líquidos y en pequeños volúmenes.

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 Conmutador: 5870000
Fax: 5870284. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

RESOLUCIÓN 46161

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 01 001317

Por lo anteriormente expuesto se reitera que el objeto de la solicitud en estudio no cumple con el requisitos de nivel inventivo; en consecuencia no se halla merito para revocar la decisión impugnada.

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: Confirmar la decisión contenida en la Resolución 19072 del 29 de abril de 2009, por medio de la cual se negó una patente de invención.

ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución al doctor Juan Pablo Cadena Sarmiento, en su calidad de apoderado 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 no procede recurso alguno por encontrarse agotada la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los **11 SET. 2009**

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO (E)


GIANCARLO MARCENARO JIMENEZ

Doctor
JUAN PABLO CADENA SARMIENTO
Carrera 7 N° 71 – 21 Torre B Piso 4
Bogotá D. C.

202066

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 Conmutador: 5870000
Fax: 5870284. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. – Colombia