

239
239

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 01-001317- -00017-0000

Fecha: 2009-05-28 17:10:02 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 2 PATENTES Eve. 1 REGDEPOSITO
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 6

AS. 04.496

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

REF: Expediente No. 01 001 317 - Solicitud de Patente de Invención a favor de
ASTRAZENECA AB.

Titulada: "FORMULACIÓN FARMACÉUTICA DE LIBERACIÓN
SOSTENIDA ADAPTADA PARA ADMINISTRACIÓN POR INYECCIÓN"

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del
C.S.J., obrando en calidad de apoderado de la Sociedad ASTRAZENECA AB,
domiciliada en Sodertalje, Suecia según lo acredita el documento de poder presentado
ante esa División, manifiesto a usted que debidamente notificado de la Resolución No.
19072 del 27 de abril de 2009, interpongo contra ella en debido término, RECURSO
DE REPOSICIÓN, para que sea revocada en su totalidad, y en su lugar se conceda el
Privilegio de Patente, para el objeto de la solicitud en referencia.

Respaldo el RECURSO en los siguientes

HECHOS:

1. La Resolución arriba citada No. 19072 niega el Privilegio exclusivo de Patente
de Invención para el objeto de la solicitud de la referencia considerando que:

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:



240
240

i. Determinación del Estado de la Técnica

Consultadas las bases de datos con que se cuenta se encontraron los siguientes documentos, anteriores a la fecha de prioridad invocada y relacionados con la materia de la solicitud en estudio.

N°	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"	Junio 1993
D2	EP 0346014	"Therapeutic product"	13/12/1989
D3	WO9927906	"Long acting injectable formulations containing hydrogenated castor oil"	10/06/1999

*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", America Association for Laboratory Animal Science, Vol. 43, No. 8, June 1993. P. 274 - 251. XP-000998289

Nivel Inventivo

Considera el Señor Examinador que la presente invención carece de nivel inventivo puesto que a los ojos de un experto medio en la materia, se trata de una simple aplicación de conocimientos técnicos en razón a que la única diferencia entre la materia reclamada y las enseñanzas publicadas en D1 y D2, reside en el uso 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.

RESUELVE:

ARTICULO PRIMERO: Negar el privilegio de patente de invención para la creación denominada: "FORMULACIÓN FARMACÉUTICA DE LIBERACIÓN SOSTENIDA ADAPTADA PARA ADMINISTRACIÓN POR INYECCIÓN".

FUNDAMENTOS:

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



241
241

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.

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 cuánto al documento D3 estamos en total desacuerdo. Las divulgaciones de este documento en



242
242

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 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 la 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

243
243

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 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.

Por lo tanto, se le solicita respetuosamente al Señor Examinador revocar su decisión y conceder el beneficio solicitado, puesto que la invención efectivamente cumple con el requisito de nivel inventivo de acuerdo con la Decisión 486.

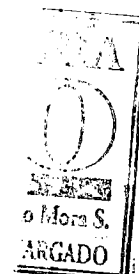
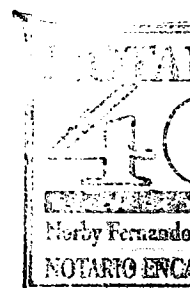
Lo anterior tiene fundamento en las siguientes normas,

DERECHO:

1. Artículo 14 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina, el cual, a la letra dice:

"Artículo 14: 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."

2. El Artículo 48 del mismo estatuto que establece:



244
245

"Artículo 48: Si el examen definitivo fuere favorable, se otorgará el título de la patente. Si fuere parcialmente favorable, se otorgará el título solamente para las reivindicaciones aceptadas. Si fuere desfavorable se denegará".

Por las razones anteriormente expuestas, solicito a ese despacho **REPONER** la decisión tomada mediante Resolución No. 19072 del 27 de abril de 2009 y tendiente a obtener la concesión del Privilegio de Patente de conformidad con el Artículo 48 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina, arriba citado.

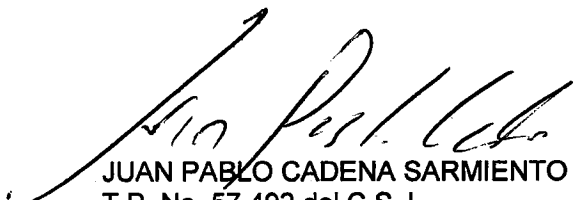
NOTIFICACIONES

Recibiré notificaciones en la Secretaría General de la Superintendencia de Industria y Comercio, o en su defecto, en mi Oficina de Abogado, situada en la Carrera 7 No. 71-21, Torre B, Of. 402 de esta ciudad de Bogotá.

Del Señor Superintendente,

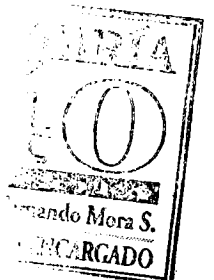
Atentamente,




JUAN PABLO CADENA SARMIENTO
T.P. No. 57.492 del C.S.J.
C.C. 80.410.337 de Usaquén
Carrera 7 No. 71-21, Torre B, Of. 402

Bogotá, 28 de mayo de 2009

MXB/jpg



No. P.S. 116

DILIGENCIA DE PRESENTACIÓN PERSONAL

El anterior escrito dirigido a: SECRETARÍA DE INTERIOR
MINISTERIO Y COMERCIO

fue presentado personalmente por su signatario
JUAN CARLOS CORTES
quien se identificó con C.C. No: 80410337
de BOGOTÁ
en la Notaría Cuarenta del Circuito de Bogotá D.C.,
hoy 28 MAYO 2019
EL NOTARIO CUARENTA DE BOGOTÁ D.C.



**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

Radicación N° 01 1317

Una vez recibido y estudiado el recurso de reposición presentado por el interesado, contra lo que dicta la Resolución N° 19072 de 27/04/2009 donde se niega el otorgamiento de Patente de Invención, se emite el siguiente concepto:

1. Documentos estudiados:

Los textos estudiados fueron la descripción (folios: 4 a 23) y las reivindicaciones 1 a 16 (folios: 148 a 150).

La presente solicitud reivindica documentos de prioridad N° UK0000313.7 de 10/01/2000 y UK0008837.7 de 12/04/2000, además cumple con lo establecido en los artículos 9, 10 y 11 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

2. Objeto de invención:

Se reivindica 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.

El objeto de la solicitud definido anteriormente se clasificó en la IPC: A 61 K ³¹/565

3. Respuesta a los argumentos del señor solicitante:

3.1 Argumentos relacionados con los documentos allegados por el señor solicitante:

El señor recurrente afirma lo siguiente: "(...) el objeto de la presentación de la declaración de Gellert no es en ningún caso demostrar el efecto en la 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 del a presente invención al arte previo y que por demás concede la inventiva necesaria a la presente invención.

(...) 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 indica 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".

En la oportunidad jurídica anterior esta Dependencia hizo alusión al documento que incluye el pronunciamiento del Profesor Paul Richard Gellert, científico e investigador principal de la compañía Astrazeneca, quien presentó argumentaciones técnicas relacionadas con la patentabilidad de la invención. Al respecto 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 Dependencia estudió juiciosamente el contenido del documento y encontró incongruencias que no pueden ser consideradas por el señor 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 prueba del incremento inesperado en la solubilidad por la adición de benzoato de bencilo (ver folio 182).

Sin embargo, como se concluyó en el concepto de negación esta situación no resulta inesperada para esta Superintendencia, 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.

Sin embargo, 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 esta Dependencia 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.

Y mencionó 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.

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 argumentativo esta Dependencia 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 reactivo 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 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 señor 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 Dependencia 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 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.

Por todas las razones expuestas esta Superintendencia considera que ha efectuado un análisis soportado en fundamentos técnicos, que ha tenido en cuenta los argumentos esgrimidos por el señor memorialista y que ha otorgado el peso técnico a las conclusiones señaladas por el profesor Gellert. Sin embargo, no es responsabilidad de esta administración que las pruebas aportadas no conduzcan al reconocimiento del nivel inventivo ya que no presentan resultados que soportan lo afirmado por el señor recurrente. Tampoco es responsabilidad de esta administración que las conclusiones sean contradictorias y que para sorpresa del señor recurrente apoyen la tesis formulada por esta Superintendencia durante las tres oportunidades del examen, acerca de la falta de altura inventiva de la materia reivindicada.

3.2 Argumentos relacionados con la información divulgada en la declaración de Dukes:

El señor recurrente afirma lo siguiente: “(...) 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 de 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”.

Al respecto 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 esta Dependencia 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 inquestionable 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 señor 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 lipofílicas. 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.

3.3 Argumentos relacionados con el efecto inesperado:

El señor recurrente afirma lo siguiente: “De todas formas si se realizara una formulación de Fulvestrant en benzoato de bencilo se esperarí 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”.

Como se indicó en apartes anteriores, no es acertado extrapolar el resultado que se obtiene con 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.

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

3.4 Argumentos relacionados con las enseñanzas del documento D3:

El señor recurrente afirma lo siguiente: *“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 a 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 lo tanto no son formulaciones comparables”.

“(…) 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”.

Tal y como lo ha señalado de manera acertada el señor 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 señor 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.

Y contrario a lo señalado por el señor 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.

3.5 Argumentos relacionados con las características estructurales de fulvestrant y su solubilidad:

El señor recurrente afirma lo siguiente: *“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 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”.

Con respecto a las consideraciones del señor recurrente es preciso remitirlo al contenido del folio 188, párrafo 18 del documento que acompañó la respuesta al tercer requerimiento de fondo No. 2455 de 05/09/2008 y que a continuación se cita textualmente:

18. A number of the commercialized formulations that would have been identified in the literature review (including the castor oil-based formulations) have a substantial

benzyl benzoate component, which may be present as a co-solvent. See, for example, Delalutin noted in paragraph 15 above, which is reported in PDR (1973) and noted in Table I of the Evans Application, and is one of the formulations discussed in Riffkin (1964), "Castor oil as a Vehicle for parenteral Administration of Steroid Hormones" (see Riffkin n.6). Delalutin is 250mg/mL 17-hydroxyprogesterone caproate dissolved in 52% castor oil, 46% benzyl-benzoate and 2% benzyl alcohol. However, Riffkin Table II reports that the solubility of 17-hydroxyprogesterone caproate in castor oil alone is only 55.6mg/mL, but the solubility of 17-hydroxyprogesterone caproate in benzyl benzoate is substantially higher, being at least 250mg/mL (see example 4 of Huber (us'520) and Attachment E discussed below). Even if not needed as a cosolvent, Riffkin (1964) notes that "the addition of benzyl alcohol or benzyl benzoate to castor oil resulted in a lower and more favorable viscosity, making it easier to inject". (Subrayado mío)

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 II del mismo documento se incluían datos de solubilidad correspondiente al activo caproato de 17-hidroxiprogesterona en aceite de ricino solo 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 II 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, un conocedor de la materia si habría retomado 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.

3.6 Argumentos relacionados con las anticipaciones del arte previo:

El señor recurrente afirma lo siguiente: "D2 no indica el uso del estearato 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 formulación de Fulvestrant en estearato 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 (sic) 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”.

En consideración a los argumentos del señor recurrente esta Dependencia se permite 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 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.

Con respecto a los argumentos relacionados con la enseñanzas de los documentos **D1** y **D3** se reitera al señor recurrente que al combinar las enseñanzas del documento **D1** con el documento **D3** es posible alcanzar un resultado como el que propone el señor 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, tiene razón el señor 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 esteroideas 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 ésteres 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.

En consecuencia, esta Dependencia considera que la materia no representa un verdadero salto en la regla técnica y por el contrario se deriva de manera evidente de las enseñanzas que divulgan las publicaciones señaladas.

Teniendo en cuenta lo anterior y debido a que los argumentos presentados en el Recurso de Reposición no desvirtúan lo que dicta la Resolución N° 19072 de 27/04/2009 donde se niega el otorgamiento de la Patente de Invención, se recomienda ratificar dicha Resolución donde se niega el Privilegio solicitado para las reivindicaciones: 1 a 16 (folios: 148 a 150).

Lo anterior para los efectos legales a que haya lugar.

Bogotá, D.C. 19/06/2009

CONCEPTO TÉCNICO Número: 1970	EXAMINADOR TÉCNICO Código: 202044	EXAMINADOR JURÍDICO Código:
----------------------------------	--------------------------------------	--------------------------------