

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 56461

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/03-047019

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en el artículo 3, numeral 30 del decreto 3523 de 2009, y

CONSIDERANDO

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 4 de junio de 2003, bajo el número 03 - 047019, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada: "COMPOSICIONES FARMACEUTICAS PARA EL SUMINISTRO ORAL DE AGENTES FARMACOLOGICAMENTE ACTIVOS", que corresponde a la solicitud internacional PCT/EP01/14294 del 5 de diciembre de 2001.

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 al peticionario en dos oportunidades para que se pronunciara sobre las objeciones efectuadas a la solicitud.

CUARTO: Que el solicitante mediante escritos radicados el 23 de octubre de 2008 y el 27 de mayo de 2009, atendió oportunamente a los requerimientos formulados, y presentó las respectivas aclaraciones. Con la respuesta del 23 de octubre de 2008, se allegó nuevo capítulo reivindicatorio, el cual se ajusta a las prescripciones establecidas en el artículo 34 de la mencionada 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 4, contenidas en los folios 138 y 139, no cumplen con el requisito de nivel inventivo, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

1. Objeto de la invención

El objeto de la solicitud de patente de invención, consiste en una composición

56461

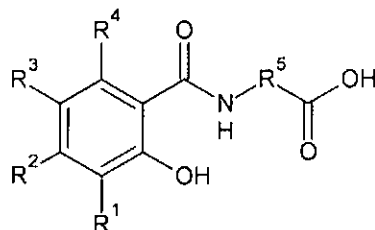
REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 56461
Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/03-047019

farmacéutica sólida adecuada para el suministro oral de un agente farmacológicamente activo, que comprende:

- a) Un agente farmacológicamente activo
- b) Una crospovidona o povidona
- c) Y un agente de entrega para dicho agente farmacológicamente activo que comprende el compuesto de fórmula (I):



Según el capítulo descriptivo, la solicitud hace referencia a composiciones orales para el suministro de agentes farmacológicamente activos. En general la administración oral de agentes farmacológicamente activos corresponde a la vía de elección, dado que es indolora y fácil. Sin embargo, las barreras biológicas, químicas y físicas, tales como el pH variable en el tracto gastrointestinal, las poderosas enzimas digestivas y las membranas gastrointestinales impermeables al agente activo hacen problemático el suministro oral de determinados agentes como es el caso de las calcitoninas.

La invención describe composiciones farmacéuticas que proporcionan una biodisponibilidad oral mayor de agentes activos con estructura peptídica. Es el caso de la calcitonina.

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 6 de diciembre de 2000, que corresponde a la fecha de la prioridad invocada respecto de la solicitud US No. 60/251,729.

La prioridad fue tomada en cuenta para el examen de patentabilidad, según obra en los folios 183 y 184 del expediente el estudio.

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 la prioridad invocada y

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 5 6 4 6 1

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/03-047019

relacionados con la materia reclamada:

No.	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	US5464633	"Pharmaceutical tablets releasing the active substance after a definite period of time"	1995-11-07
D2	US5912014	"Oral salmon calcitonin pharmaceutical products"	1999-06-15
D3	US5866536	"Compounds and compositions for delivering active agents"	1999-02-02
D4	US5773647	"Compounds and compositions for delivering active agents"	1998-06-30

Anterioridades D1 a D4 en los Folios 140 a 166

3. Nivel inventivo

Según lo dispuesto en el artículo 18 de la 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:

El nivel inventivo, implica que la invención presente "...un salto cualitativo en relación con la técnica existente. Este requerimiento es desarrollado por el artículo 4 de la Decisión 344 (hoy artículo 18 D. 486) que presupone el requisito de nivel inventivo al establecer que la invención goza de dicho nivel al no derivar de manera evidente del estado de la técnica, ni resultar obvia para una persona entendida o versada en la materia.

"Este requisito ofrece al examinador la posibilidad de determinar si con los conocimientos técnicos que existían al momento de la invención, se hubiese podido llegar de manera evidente a la misma, o si el resultado hubiese sido obvio para un experto medio en la materia de que se trate, es decir, para una persona del oficio y normalmente versada en la materia técnica correspondiente."

(...)

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 564611
Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/03-047019

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

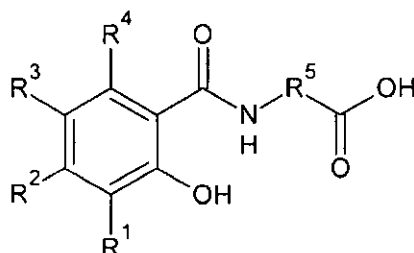
"Este Tribunal, al respecto, manifiesta que: *'el inventor debe reunir los méritos que le permitan atribuirse una patente, sólo si la invención fruto de su investigación y desarrollo creativo constituye "un salto cualitativo en la elaboración de la regla técnica", actividad intelectual mínima que permitirá que su invención no sea evidente (no obvia) del estado de la técnica. Es decir, que con el requisito del nivel inventivo, lo que se pretende es dotar al examinador técnico de un elemento que le permita afirmar o no si a la invención objeto de estudio no se habría podido llegar a partir de los conocimientos técnicos que existían en ese momento dentro del estado de la técnica (...)' (Proceso 13-IP-2004)*"¹.

En el presente caso, el objeto carece de nivel inventivo, porque a los ojos de un experto medio en la materia, el problema técnico que pretendía resolver la solicitud, se resolvería con la aplicación del conocimiento brindado por el estado de la técnica.

3.1. Materia reivindicada

La solicitud reivindica una composición farmacéutica sólida adecuada para el suministro oral de un agente farmacológicamente activo que comprende:

- a) Un agente farmacológicamente activo
- b) Una crospovidona o povidona
- c) Y un agente de suministro para este agente farmacológicamente activo de fórmula:



Para el cual:

R¹, R², R³ y R⁴ son independientemente H, -OH, -NR⁶R⁷, halógeno, alquilo C₁₋₄ o alcoxilo C₁₋₄

¹ Proceso 105-IP-2008

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 56461
Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/03-047019

R⁵ es alquileno C₂₋₁₆ sustituido o sin sustituir, alquil(arileno) sustituido o sin sustituir o aril-alquileno C₁₋₁₂ sustituido o sin sustituir.

R⁶ y R⁷ son H, oxígeno, alquilo C₁₋₄, e hidratos y solvatos del alcohol mismo.

3.2. Sobre el estado del arte

El estado del arte previo a la invención corresponde a los siguientes documentos:

El antecedente D1, revela composiciones en la forma de tabletas de liberación modificada que suministran el principio activo durante un periodo prolongado. Las tabletas contienen como ingredientes principales una sustancia activa en su núcleo que se encuentra acompañada por un excipiente de carácter polimérico.

El excipiente polimérico se elige entre HPMC, crospovidona, polivinilalcoholes, entre otros.

La tableta se caracteriza además, porque contiene como ingrediente activo un péptido elegido entre insulina, calcitonina y somatostatina.

La capa externa del núcleo se encuentra recubierta por un excipiente de tipo gliceril monoestearato, aceite de ricino hidrogenado, PVP, gelatina, CMC, entre otros.

La anterioridad D2, hace referencia a una composición sólida de liberación oral que contiene calcitonina de salmón. La formulación se caracteriza porque permite la liberación controlada del agente activo por medio de la adición de una sustancia que facilita su absorción. La fórmula contiene de manera adicional un agente controlador del pH.

El agente que facilita la absorción de la sustancia activa se elige entre: salicilatos como el salicilato de sodio, 3-metoxi-salicilato y 5-metoxisalicilato, mono y triglicéridos que contienen cadenas de ácidos grasos como ácido cáprico, caprílico y láurico.

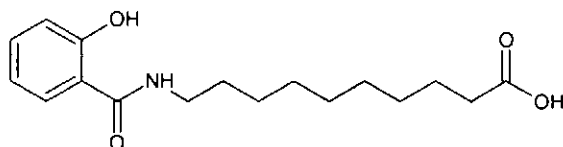
El portador o vehículo de la formulación se encuentra compuesto por excipientes como acetato de celulosa ftalato, HPMC y CMC.

La anterioridad D3, hace referencia a composiciones que contienen sustancias portadoras que facilitan la liberación de agentes activos. Los compuestos presentan la fórmula:

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° ^{NU} 5 6 4 6 1
 Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/03-047019



Los compuestos se usan como parte de los ingredientes de formulaciones de dosis unitarias porque permiten la liberación de sustancias activas, péptidos, mucopolisacáridos, carbohidratos o lípidos.

El agente biológicamente activo se selecciona entre las siguientes sustancias: hormona del crecimiento humano, interferones, interleukinas, insulina, heparina, calcitonina, eritropoyetina, anticuerpos monoclonales, somatostatina, adrenocorticotropina, vasopresina, vancomicina, hormona paratiroidea, entre otras.

Las composiciones contienen además excipientes como diluyentes, desintegrantes, lubricantes, plastificantes, colorantes o vehículos dosificadores.

Y, la anterioridad D4, hace referencia a compuestos y composiciones farmacéuticas para administración oral que facilitan la liberación de determinados agentes activos. Las sustancias que permiten la liberación de los agentes activos responden a un núcleo estructural común, como es el caso de los derivados de ácido cáprico, caprílico con anillos de benzoil-amino sustituidos en posición 2 por hidroxilo, halo o amino.

Los agentes activos de origen biológico susceptibles de ser formulados se eligen entre: la hormona del crecimiento humano recombinante, calcitonina de salmón, heparina, heparina de bajo peso molecular, hormona paratiroidea, somatostatina, entre otras.

Las composiciones para administración oral en dosis unitaria también pueden incluir excipientes, diluyentes, desintegrantes, lubricantes, plastificantes, colorantes y vehículos dosificadores, dentro de los que se encuentran agua, 1,2-propanodiol, etanol, aceite de oliva y otras clases de agentes.

3.3. Evaluación de diferencias técnicas

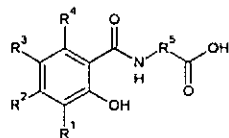
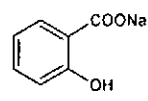
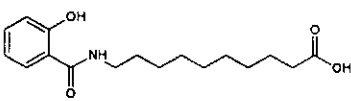
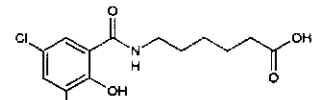
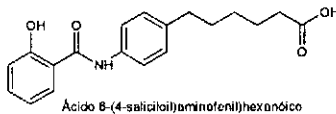
Al evaluar los elementos técnicos de la materia reivindicada y compararlos con las enseñanzas de los antecedentes más cercanos a la invención se encuentran las siguientes diferencias técnicas:

Materia reclamada	D1	D2	D3	D4
Composición sólida	Tabletas de	Composición	Composiciones farmacéuticas en	Composiciones farmacéuticas

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 5 6 4 6 1
 Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/03-047019

de	liberación modificada que contienen:	sólida de liberación oral que contiene:	forma de tabletas o cápsulas que contienen:	sólidas que comprenden:
Agente farmacológicamente activo Calcitonina (en especial calcitonina de salmón), hormona del crecimiento (somatostatina), hormona paratiroide y fragmentos de hormona paratiroide	Insulina, Calcitonina o Somatostatina	Calcitonina de salmón	Calcitonina, Heparina, Somatostatina, Hormona paratiroidea	Calcitonina de salmón, Heparina, Hormona Paratiroidea, Somatostatina
Crospovidona o povidona	Crospovidona, PVP	HPMC o CMC, entre otros	Excipientes como diluyentes	Diluyentes, desintegrantes
Agente de entrega  5-CNAC SNAD SNAC		Salicilato de sodio, 3-metoxi-salicilato o 5-metoxisalicilat o 		Al menos un agente que facilita su liberación como:  Ácido 5-N-(3,5-dicloro-2-hidroxibenzoil)aminocaproico  Ácido 6-(4-saliciol)amino(enil)hexanoico

Como se puede observar, el contenido de la anterioridad D1, se diferencia de la materia reivindicada en que las composiciones no incluyen agentes de entrega derivados del núcleo del ácido salicílico.

Con respecto a las enseñanzas reveladas en el antecedente D2, las diferencias estriban en que las composiciones de calcitonina de salmón reveladas por la publicación no incluyen como excipiente PVP o crospovidona sino HPMC o CMC y el mejorador de la absorción del agente activo no cuenta con la cola de ácido caprílico para formar benzoil-aminas del ácido caprílico, sino que utilizan simples salicilatos.

Con relación al contenido de la publicación D3, las diferencias estriban en que las composiciones no especifican la clase de diluyente de las formulaciones, mientras

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 5 6 4 6 1
Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/03-047019

que en el pliego reivindicatorio se especifica que se trata de PVP o crospovidona.

Y, sobre la publicación D4, es posible identificar que la diferencia técnica estriba en la definición del agente diluyente o desintegrante, ya que la publicación no hace referencia a povidona o crospovidona.

3.4. Sobre el efecto técnico y el problema técnico objetivo

La dificultad que representaba la formulación de sustancias biológicamente activas por vía oral, consistía de manera particular en la acción de las barreras biológicas, químicas y físicas, generadas por la variación en el pH, la actividad de las enzimas digestivas y las membranas gastrointestinales que no permiten una absorción conveniente del principio activo. En general, la inestabilidad de los principios activos por el accionar de los mecanismos enzimáticos se debe a la incapacidad para transportarse a través de las paredes intestinales. Por ello, el problema técnico objetivo consiste en la necesidad de diseñar composiciones que faciliten la absorción de los agentes activos de carácter peptídico mediante la combinación exitosa de calcitonina con derivados de benzoil-amina del ácido caprílico.

Respecto del problema técnico objetivo, el solicitante ha indicado mediante memorial de fecha 27 de mayo de 2009, que el efecto mejorador de la absorción de la calcitonina de salmón se alcanza con la combinación de derivados de ácido salicílico y povidonas tipo PVP o crospovidona. Sin embargo, tal y como se encuentra reivindicada la materia técnica es claro que se trata de cualquier derivado de ácido salicílico con estructura carbonada de por lo menos 6 a 12 átomos de carbono en la cadena de carboxamido, ya que las cadenas aumentan la lipofilicidad y, por ende, presenta propiedades que mejoran la permeación de las moléculas de calcitonina de salmón, debido a que con la modificación de la región hidrofóbica de la estructura se modifican las propiedades de la membrana exterior en las células gastrointestinales y esta situación incrementa el transporte transcelular.

En este sentido, con base en el problema técnico objetivo y la solución propuesta por la solicitud, es posible concluir que a la luz de las enseñanzas de los documentos relacionados en el estado del arte, dicha solución ya había sido anticipada con resultados positivos en términos de absorción y entrega de los agentes activos, tan es así que era posible administrarlos en sistemas para absorción por vía oral.

Los documentos D2 a D4 de manera independiente recurren a la incorporación de sustancias derivadas del ácido salicílico o derivados de benzoil-amino del ácido caprílico en las formulaciones que contienen agentes activos con problemas de disolución y absorción, como es el caso de calcitonina de salmón, fragmentos de

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 5 6 4 6 1

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/03-047019

la hormona paratiroidea o somatostatina. En especial, el documento D2 presenta la posibilidad de mezclar efectivamente los agentes activos y el mejorador de absorción con diluyentes como HPMC ó CMC dentro de un sistema sólido de liberación oral.

De esta manera, el problema técnico objetivo relacionado con la administración de sustancias peptídicas como calcitonina de salmón ya había sido resuelto mediante la adición de un mejorador de la absorción derivado del ácido salicílico o del ácido benzoil-amino-caprílico. Adicionalmente, se encuentran las enseñanzas del documento D1 que indica la posibilidad de formular calcitonina de salmón con crospovidona o PVP para fabricar sistemas de dosificación unitaria en los que además de incorporar la calcitonina se precisa la incorporación de un mejorador de absorción como PVP. Así las cosas, es claro que el camino para formular esta clase de sustancias y mejorar su absorción ya se encontraba en los antecedentes técnicos.

En consecuencia, una persona normalmente versada en la materia técnica ya se encontraba en capacidad de diseñar un sistema como el reivindicado, dado que en el estado del arte ya se encontraban documentos que de manera independiente presentaban una solución como la reivindicada por el solicitante, es decir, que incorporara dos agentes mejoradores de la absorción como PVP y derivados de ácido salicílico con cadenas alquílicas lipofílicas, frecuentemente utilizados para alcanzar el mismo efecto técnico, tan es así que el documento D2 claramente ejemplifica el uso de los mejoradores de absorción aplicados a Calcitonina de salmón y el documento D1 indica la posibilidad de incluir PVP como modulador de la liberación del agente activo, por ser polímeros acuosolubles que previenen la precipitación de los agentes activos y generan los estados supersaturados cuando se administran en pacientes.

Teniendo en cuenta lo anterior, los documentos D1 y D2, D1 y D3 ó D1 y D4, revelan las características esenciales de las composiciones, razón por la cual se concluye que el objeto carece de altura inventiva.

Adicionalmente, es claro que un indicio de falta de altura inventiva constituye el intercambio de un material por otro análogo conocido y en razón a que cualquiera de los antecedentes D2 a D4 ya señalaban la posibilidad de combinar ingredientes activos de carácter peptídico con un mejorador de la absorción y un agente diluyente con capacidad para evitar la precipitación de los fármacos, sin entrar a diferenciar la especie de excipiente (como es el caso de D3 y D4) o utilizando CMC o HPMC (como en el caso de D2), es claro que el uso de PVP o crospovidona constituye una sustitución analógica que no precisa un resultado inesperado con respecto al comportamiento de las formulaciones, dado que su comportamiento como agente acuosoluble permite que se conserve el estado de

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 5 6 4 6 1,

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/03-047019

solubilidad de los agentes activos por supersaturación del medio, además, existen evidencias claras sobre la funcionalidad de los mismos.

Vale la pena reiterar que el efecto inesperado atribuido a la formulación por el solicitante ya había sido dilucidado por los investigadores que adicionaron los mejoradores de solubilidad derivados del ácido salicílico o del ácido benzoil-amino caprílico a sustancias activas peptídicas, tal y como se entiende de la lectura de los antecedentes D3 y D4, que de manera independiente presentaban el efecto mejorador de la solubilidad y en especial el salto cualitativo en la regla técnica en materia de formulación de agentes con dificultad para ser absorbidos por vía oral e intestinal.

Teniendo en cuenta lo anterior, el objeto de la solicitud no tiene nivel inventivo, por tanto, no cumple con lo dispuesto en el artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

4. Sobre la respuesta del solicitante

El solicitante argumenta que: "No hay indicio en D1 a D4 que permita establecer porqué un técnico con habilidad ordinaria en la materia emplearía crospovidona junto con derivados del ácido salicílico para incrementar la absorción de la calcitonina de salmón. Contrario a lo establecido por el señor examinador, el intercambio de un material por otro análogo conocido no constituye una falta de nivel inventivo, menos aún cuando no existe motivación alguna en el estado de la técnica para llevar a cabo tal sustitución con una expectativa moderada de éxito. El examinador no es muy claro respecto a la forma en que la anterioridad D2 se puede combinar con las anterioridades D3 o D4 para llegar al objeto de la presente invención".

Al respecto es preciso señalar, que el documento D1 claramente especifica la incorporación de crospovidona o PVP en tabletas de liberación modificada que contienen calcitonina de salmón, y D2 divulga la adición de salicilato de sodio o de 3-metoxi-salicilato o 5-metoxi-salicilato en composiciones sólidas de liberación oral.

Con el ánimo de ilustrar el amplio conocimiento que existe sobre la actividad de las povidonas en los procesos de absorción y metabolización de fármacos que presentan problemas de absorción, se remite al solicitante al contenido de publicaciones técnicas que con gran seriedad han tratado el tema de la aplicación de PVP para mejorar la absorción de fármacos como 5-FU².

² Siber R. George. Mayer Robert J. Levin Myron J. "Increased gastrointestinal Absorption of Large molecules in patients after 5-fluorouracil therapy for metastatic colon carcinoma". Divisions of clinical Microbiology and Medical Oncology. Harvard Medical School. Boston. American Association for Cancer Research. Vol. 40, 3430-3436. October 1, 1980.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 5 6 4 6 11
Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/03-047019

Por otra parte, es necesario remitir al solicitante al contenido del Oficio No. 2269 de 2009, particularmente al folio 172, párrafo 5, en el que claramente se indica la combinación de documentos que permite anticipar los elementos característicos de las composiciones reivindicadas, a saber: D1 y D2 ó D1 y D3 ó D1 y D4, por lo que el argumento sobre cómo una persona combinaría los conocimientos revelados en D2 con D3 ó D4, no procede.

Afirma el solicitante, que "D1 no enseña ni sugiere que la presencia de povidona o crosopovidona mejora la absorción de la calcitonina en el organismo". Adicionalmente, señala que como la divulgación que acompaña el documento D1 no indica la funcionalidad del excipiente PVP, las enseñanzas que revelan no son suficientes para determinar que corresponde a un antecedente cercano a la invención".

Al respecto cabe señalar, que el análisis técnico lo realiza un examinador, conocedor de las ciencias farmacéuticas, y lo hace a partir de documentos del estado del arte, así como de su propio conocimiento, y este conoce que esta clase de excipientes mejoran la absorción de los fármacos. Adicionalmente, cabe indicar, que el análisis técnico debe ser realizado por técnicos medios en el arte correspondiente, para quienes forma parte del acervo tanto bibliográfico como de sus conocimientos, que esta clase de excipientes mejoran la absorción de los fármacos, no en vano existen publicaciones relacionadas con el tema desde la década del 80, por lo que si bien el documento no señala explícitamente la funcionalidad del excipiente, es claro que esta situación corresponde a propiedades intrínsecas de la materia.

Afirma el solicitante, que "La anterioridad D2 tampoco señala que la presencia de análogos de la crosopovidona mejoren la absorción de la calcitonina en el intestino. De acuerdo con lo establecido en las líneas 45 a 64 de la columna 3 de D2, es el efecto de reducción del pH ocasionado por el recubrimiento al disolverse y el ácido incorporado en la composición lo que mejora la absorción de la calcitonina al protegerla del ataque enzimático".

Sobre este aspecto es preciso señalar que, tal como se observa, el solicitante evalúa la funcionalidad técnica y las propiedades intrínsecas de los excipientes usados, alrededor de las cuales existe amplia literatura que da cuenta del porqué se incluyen en las formulaciones farmacéuticas³.

Por esta razón, se debe tener en cuenta lo que significan los elementos característicos en una formulación y aquello que hace referencia a propiedades intrínsecas de los elementos que se incorporan a la misma. Por esta vía el

³ Ibidem

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 5 6 4 6 1,
Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/03-047019

solicitante pretende protección para un efecto técnico derivado de las características intrínsecas de sus elementos, sin embargo, a partir del documento D2 es claro que existen medios para mejorar la solubilidad de una sustancia medicamentosa y estos medios se han aplicado con excelentes resultados sobre la calcitonina de salmón (ver folios 148 y 149 columnas 6 a 8), tal es el caso de la modificación de la región hidrofóbica de la membrana exterior en las células gastrointestinales con el ánimo de incrementar el transporte transcelular, remover las proteínas de membrana para que aumente el transporte transcelular o eventualmente, aumentar el radio de los poros entre las células también con el fin de incrementar este transporte.

A través de estos mecanismos, se facilita la absorción de los fármacos y en el documento D2 se indica que al incluir salicilatos en las formulaciones se logra un efecto que aumenta la permeabilidad de la mucosa rectal, no en vano, además de lo establecido en el documento D2 existe literatura científica que ratifica esta situación para compuestos químicos estructural y químicamente diferentes, tal es el caso de la insulina⁴, por lo cual puede observarse, que los antecedentes se anticipan tanto al problema técnico como a la solución aportada y que estriba precisamente en la incorporación de sustancias que desde el siglo pasado han sido reconocidas por su capacidad para facilitar la absorción de diversos compuestos químicos con actividad farmacológica.

En consecuencia, aunque en el documento D2 se combinen dos mecanismos que facilitan la absorción y liberación de agentes activos en sitios específicos del tracto gastrointestinal, esta situación no demerita las enseñanzas que revela el documento en cuanto a la capacidad de los salicilatos para mejorar la absorción de la calcitonina de salmón.

Señala el solicitante, que "Si D1 no menciona los ácidos salicílicos o sus derivados y D2 no sugiere que los análogos de povidona o crospovidona proporcionen alguna ventaja al ser combinados con derivados de ácidos salicílicos, es evidente que ningún técnico con habilidad ordinaria en la materia pueda derivar el efecto sinérgico existente entre las povidonas o las crospovidonas y los derivados de ácidos salicílicos".

Un conocedor de las ciencias químicas cuenta con referencia bibliográfica amplia que le permite conocer la funcionalidad de las sustancias dentro de una formulación farmacéutica, y esta situación se evidencia en la cantidad de literatura técnica que indica la capacidad de PVP y los salicilatos para mejorar la absorción de sustancias químicas con actividad farmacológica con características estructurales diversas, por lo que un verdadero conocedor de las ciencias

⁴ Aungst Bruce J. Rogers Nancy J. "Site dependence of absorption-promoting actions of laurith-9 Na salicylate, Na2EDTA, and Aprotinin on Rectal, Nasal and Buccal Insulin delivery". Pharmaceutical Research, Vol. 5, No. 5, 1988.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 5 6 4 6 1

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/03-047019

farmacéuticas si se encontraba en capacidad de derivar a partir de los documentos D1 y D2 los elementos característicos de las composiciones reivindicadas, toda vez que allí se indica la capacidad de los salicilatos para mejorar la absorción de la calcitonina de salmón (ver folio 149 columna 7 líneas 22 a 25).

Afirma el solicitante, que "Nada en D3 enseña o sugiere derivados de ácido salicílico con una cadena de C2-C16 alquilenos como en la presente solicitud o povidona, tanto así que no se puede establecer exactamente por qué razón el examinador afirma que en las reivindicaciones se menciona la PVP o la crospovidona como parte de las composiciones de D3".

Al respecto es preciso señalar, que el documento D3 encuentra esa diferencia con respecto a la materia reivindicada, razón por la cual se complementa la información de D3 con la del documento D1, en el que si se menciona la incorporación de PVP en formulaciones de calcitonina de salmón, precisamente porque se conoce su capacidad y funcionalidad como agente que facilita su absorción.

Dado que la argumentación en este sentido ha sido reiterada, es preciso indicar que en el análisis de nivel inventivo se determina el arte próximo con base en las características intrínsecas y explícitas de la invención, por lo que es evidente que el documento D3 forma parte del arte previo más cercano relacionado con la materia reivindicada. Para corroborar este hecho se remite al solicitante a los apartes resaltados en el folio 156 del documento D3, columnas 35 y 36, en las que claramente se evidencia que la calcitonina puede administrarse conjuntamente en un mismo sistema de entrega farmacéutico que incluya un derivado de ácido salicílico de cadena larga equivalentes a los ácidos:

5-clorosaliciloil)-8-aminocaprílico (5-CNAC)

Ácido N-(10-[2-hidroxibenzoil]aminodecanoico (SNAD)

Ácido N-(8-[2-hidroxibenzoil]amino)caprílico (SNAC)

Precisamente porque estos ácidos grasos facilitan la permeación de las moléculas con actividad farmacológica a través de la pared celular del epitelio gastrointestinal, tal y como la literatura técnica y bibliografía básica relacionada con el tema lo ha señalado.

Afirma el solicitante, que "No es muy claro cómo deriva el técnico con habilidad ordinaria en la materia el uso de derivados del ácido salicílico, crospovidona y calcitonina de salmón a partir de la combinación de D2 y D3, dos publicaciones que no mencionan ni los derivados de ácido salicílico de la presente solicitud ni la crospovidona".

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 56461

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/03-047019

Al respecto, cabe remitir al solicitante al Oficio No. 544 de 2009, en el que claramente se precisa la combinación de los antecedentes (ver párrafo 5 del folio 172). Es preciso señalar que las combinaciones de documentos indicadas en dicho Oficio, no mencionaron la combinación de D2 y D3.

Argumenta al solicitante, que "La anterioridad D4 menciona solamente un derivado de ácido salicílico que no guarda ni la mas remota semejanza con los derivados de la presente solicitud" (...) Es más, cualquier técnico con habilidad ordinaria en la materia notará que el portador de la anterioridad D4 se encuentra sustituido en lugares diferentes y dicho técnico sabe, por conocimientos básicos, que las sustituciones que se realicen y el lugar en el que se realizan afectan el desempeño de la molécula".

Al respecto, cabe recordar la comparación estructural realizada en la Tabla 1, en la que claramente se presentan las estructuras de los agentes facilitadores de la liberación y en particular del compuesto: Ácido 6-N-(3,5-dicloro-2-hidroxibenzoil)amino-capróico, el cual, al ser comparado con los ácidos utilizados en la formulación reivindicada, es decir: 5-clorosaliciloil-8-aminocaprílico (5-CNAC), Ácido N-(10-[2-hidroxibenzoil]aminodecanoico (SNAD) ó Ácido N-(8-[2-hidroxinenzoil]amino)caprílico (SNAC), claramente se demuestra su analogía química y estructural que se evidencia en el efecto técnico que produce al utilizarse como parte de los excipientes que mejoran la absorción de fármacos.

Señala el solicitante, que "No es correcto extrapolar que el efecto logrado con la heparina también se puede obtener con la calcitonina a menos que los dos documentos citados lo establezcan de manera explícita".

Al respecto, cabe observar el contenido del documento D3 en el que se incluye (columna 17 del folio 159) como agentes activos susceptibles de ser formulados con derivados de ácido salicílico los compuestos heparina y calcitonina (ver líneas 40 a 43), así las cosas, tanto a partir de la bibliografía técnica relacionada con el tema como a partir de los documentos relacionados es posible llegar a la conclusión de que la incorporación de PVP o crospovidona en combinación con derivados del ácido salicílico facilitan la absorción de compuestos farmacológicamente activos.

Afirma el solicitante, que "No es función del examinador interpretar el arte previo para acomodarlo a su punto de vista, el examinador debe ceñirse estrictamente a lo divulgado y demostrar que con dicha información un técnico con habilidad ordinaria en la materia podría haber obtenido la invención reivindicada".

Una persona versada en ciencias farmacéuticas, con fundamento en la bibliografía básica y en sus conocimientos podría entender que, a partir de las enseñanzas



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 56461

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/03-047019

explícitamente reveladas en los documentos del estado del arte: D1 y D2 ó D1 y D3 ó D1 y D4 es posible derivar los elementos característicos de las composiciones reivindicadas. Por esta razón, para observar este hecho se remite al solicitante al contenido de la Tabla 1, con el fin de demostrar objetivamente las diferencias y similitudes entre el estado del arte y la materia reclamada.

Afirma el solicitante, que "Las anterioridades D3 y D4 revelan una mejora en la absorción de la heparina como resultado de la presencia de derivados del ácido salicílico, en el caso de D3, y ácido succinil-4-aminosalicílico, en el caso de D4, y no como resultado de la presencia de crospovidona, puesto que ninguna de dichas anterioridades incorpora PVP o crospovidona. La presencia de diluyentes y desintegrantes claramente no equivale a la presencia de povidona o crospovidona como parece interpretarlo el examinador."

Con base tanto en cualquiera de los documentos D1, D2, D3 ó D4, como en los conocimientos básicos de formulación es evidente que se precisa un conocimiento medianamente claro de materiales y en especial del comportamiento fisicoquímico de excipientes como povidona y crospovidona, para concluir que efectivamente se utilizan como excipientes y mejoradores de la absorción.

Las sustancias PVP y crospovidona pertenecen al mismo género funcional en el campo farmacotécnico, por lo que en las ciencias farmacéuticas se vienen empleando como mejoradores de la absorción de múltiples compuestos, pero evidentemente esto sólo lo sabe una persona verdaderamente capacitada en ciencias farmacéuticas y que conoce la bibliografía básica utilizada en la fase de preformulación, para tal efecto, esta Superintendencia se apoyó en cualquiera de las combinaciones de los documentos D1 y D2 ó D1 y D3 ó D1 y D4 para evidenciar la amplia información que se encuentra disponible y los medios técnicos generalmente utilizados para resolver este problema, lo anterior, con el fin de demostrar la falta de altura inventiva de la materia reivindicada.

Finalmente, afirma el solicitante que "Si no hay divulgación explícita de los compuestos, no es posible que el técnico con habilidad ordinaria en la materia derive una solicitud en la cual se emplean dichos compuestos. Si la anterioridad D1 no emplea ácido salicílico o sus derivados, la anterioridad D2 no sugiere el uso de povidonas y las anterioridades D3 y D4 tampoco, ¿qué impulsaría al técnico con habilidad ordinaria en la materia a sustituir los compuestos de D2 por povidonas? (...) Pero ningún documento citado enseña o sugiere que las povidonas mezcladas con derivados del ácido salicílico mejoren la tasa de absorción de la calcitonina de salmón.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 56461

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/03-047019

Al respecto cabe decir, que cada una de las sustancias PVP y derivados de ácido salicílico se venían utilizando para lograr el mismo efecto técnico, por lo que es evidente y de esperarse que continúen mejorando la absorción de las moléculas.

Por lo expuesto, se concluye que la solicitud no cumple lo dispuesto en los artículos 18 y 30 de la Decisión 486.

RESUELVE

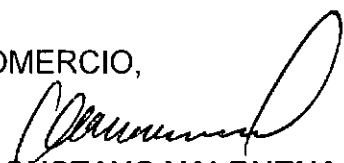
ARTICULO PRIMERO: Negar el privilegio de patente de invención a la creación denominada: "COMPOSICIONES FARMACEUTICAS PARA EL SUMINISTRO ORAL DE AGENTES FARMACOLOGICAMENTE ACTIVOS".

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

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los **30 OCT. 2009**

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


GUSTAVO VALBUENA QUIÑONES

Doctora
DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN
Carrera 11 No. 86 – 53. Piso 6.
Bogotá D.C.

202067