

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C., 25/02/2009

Abogado
Jimena Escobar Uribe
(Apoderado)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-047019- -00008-0000

Fecha: 2009-02-26 12:48:03 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 519 TRASLADOINFORME Folios: 1

ASUNTO	Radicación	03 47019
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	2269
	Folios	007

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐
		Cap. II	☒

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios: 37 a 66
- 1.2. Reivindicaciones: Folios: 67 a 68
Folios: 138 y 139 Memorial de 23/10/2009
- 1.3. Datos PCT:

Solicitud Internacional:	PCT/EP01/14294
Capítulo II	
Fecha Sol. Internacional:	05/12/2001
Publicación. Internacional:	WO02/45754
Fecha Pub. Internacional:	13/06/2002
Fecha Inicio Fase Nacional:	06/07/2003
Fecha Sol. Nacional:	04/06/2003
- 1.4. Prioridad: US60/251,729 de 06/12/2000
- 1.5. Respuesta del solicitante: Folios: 132 a 139 Memorial de 23/10/2008

2. Objeto de la invención

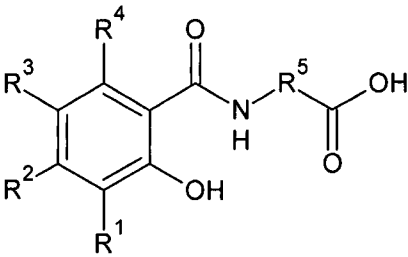
Título de la solicitud

Composiciones farmacéuticas para el suministro oral de agentes farmacológicamente activos

Reivindicaciones

- **Reivindicaciones 1 a 4:** Se 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 entrega para dicho agente farmacológicamente activo que comprende el compuesto de fórmula (I):



Sustento Descriptivo

La invención 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 tal es el caso de la calcitonina.

- Una vez catalogada la invención ésta se clasificó en la sección: **A 61 K ⁹/₂₀** de la **Clasificación Internacional de Patentes**.

3. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 06/12/2000, se procedió a efectuar la búsqueda de documentos relacionados en el estado de la técnica con fecha de publicación anterior a ésta.

N°	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US5464633	"Pharmaceutical tablets releasing the active substance after a definite period of time"	07/11/1995
D2	US5912014	"Oral salmon calcitonin pharmaceutical products"	15/06/1999
D3	US5866536	"Compounds and compositions for delivering active agents"	02/02/1999

D4	US5773647	"Compounds and compositions for delivering active agents"	30/06/1998
----	-----------	---	------------

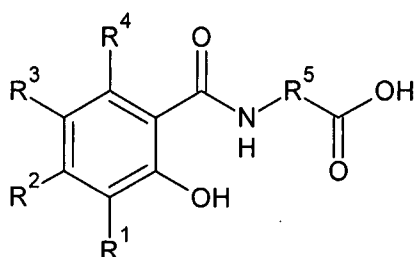
Anterioridades D1 a D4 en los Folios 140 a 166

4. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D. 486)

4.1 Nivel inventivo (artículos 18 D. 486)

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

- Un agente farmacológicamente activo
- Una crospovidona o povidona
- 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

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

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

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

Anterioridad D1:

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.

Anterioridad D2:

El documento 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

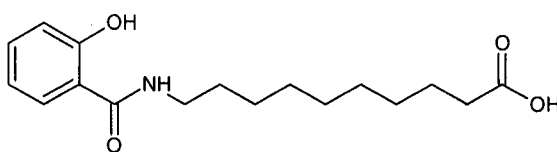
facilita su absorción. La fórmula contiene de manera adicional un agente controlador del pH.

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.

Anterioridad D3:

La publicación D3 hace referencia a composiciones que contienen sustancias portadoras que facilitan la liberación de agentes activos. En especial, los compuestos presentan la fórmula:



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.

Anterioridad D4:

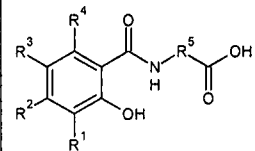
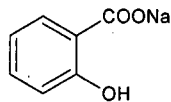
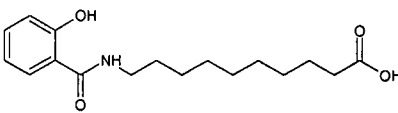
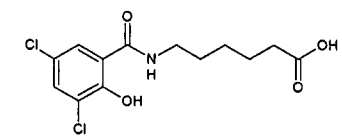
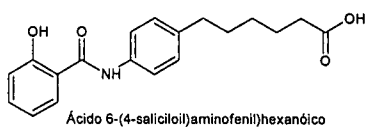
El documento D4 hace referencia a compuestos y composiciones farmacéuticas para administración oral que facilitan la liberación de determinados agentes activos. Las sustancias que permiten la liberación de los agentes activos responden a un núcleo estructural común como es el caso de los derivados de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

Y 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.

Evaluación de Diferencias técnicas:
De esta manera, 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:

Tabla 1. Comparación técnica de los elementos característicos

Materia reclamada	D1	D2	D3	D4
Composición sólida de	Tabletas de liberación modificada que contienen:	Composición sólida de liberación oral que contiene:	Composiciones farmacéuticas en forma de tabletas o cápsulas que contienen:	Composiciones farmacéuticas 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-metoxisalicilato 	 	Al menos un agente que facilita su liberación como:  Ácido 6-N-(3,5-dicloro-2-hidroxibenzoil)aminocaproico  Ácido 6-(4-saliciloil)aminofenil)hexanóico

El contenido del antecedente **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 por 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 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.

Del efecto técnico y el problema 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-amino del ácido caprílico.

Teniendo en cuenta el problema técnico objetivo y la solución propuesta por el solicitante 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 y 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.

Como se ha señalado 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 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. Y si aunado a esto se cuenta con las enseñanzas del documento **D1** que indica la posibilidad de formular calcitonina de salmón con crospovidona o PVP para fabricar sistemas de dosificación unitaria, es claro que el camino para formular esta clase de sustancias y mejorar su absorción ya se encontraba allanado por los antecedentes técnicos.

En consecuencia, una persona 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. Ahora bien, las parejas de documentos [**D1 y D2**] ó [**D1 y D3**] ó [**D1 y D4**] revelan las características esenciales de las composiciones, razón por la cual, nuevamente se le indica al solicitante que el objeto adolece de falta de altura inventiva, dada la información revelada por la nueva búsqueda de antecedentes técnicos que se efectuara con motivo de las modificaciones realizadas sobre el capítulo reivindicatorio.

Por otra parte, un indicio de falta de altura inventiva constituye el intercambio de un material por otro análogo conocido y en razón a que cada uno 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, 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.

Además, 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 cada uno 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.

5. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

N°	Documento N°	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	US5464633	1 a 4	Nivel Inventivo
D2	US5912014	1 a 4	Nivel Inventivo
D3	US5866536	1 a 4	Nivel Inventivo
D4	US5773647	1 a 4	Nivel Inventivo

6. Respuesta a los argumentos del solicitante:

Mediante memorial de fecha 23/10/2008 el señor memorialista declara que esta Dependencia objeta la novedad a la luz de lo divulgado por las anterioridades D1 – D4 en conjunto.

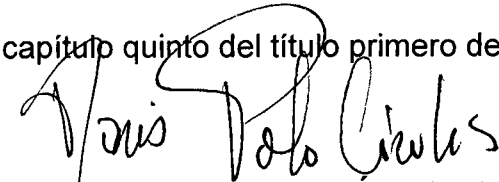
Sobre el particular es preciso indicar que una lectura detenida de las características esenciales reveladas por cada uno de los documentos técnicos D2, D3 y D4 permitía concluir a una persona versada en la materia la identidad técnica que se presentaba entre el contenido del pliego reivindicatorio que reposa en los folios 67 y 68, y la materia divulgada por cada uno de los antecedentes D2, D3 ó D4 que de manera independiente anticipaban la invención, en especial en lo atinente a los elementos característicos definidos en la cláusula 1, por causa de la falta de especificidad del lenguaje empleado para definir tanto el principio activo como el agente de suministro.

Sin embargo, tal y como lo señaló el señor solicitante, el antecedente D1 no afectaba la novedad de la materia reivindicada en el pliego originalmente allegado y con las modificaciones presentadas los documentos D2 a D4 tampoco se relacionan con el contenido y alcance del pliego allegado, razón por la cual, esta dependencia emprendió nuevamente la búsqueda de anticipaciones técnicas con el fin de efectuar la evaluación de los requisitos de la patentabilidad de la invención, toda vez que las modificaciones presentadas definen de manera clara y precisa la materia objeto de interés y subsanan las objeciones trasladadas en el concepto técnico 1171 de 01/08/2008.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del

capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.



DORIS ELENA POLO CORDOBA
Jefe de División de Nuevas Creaciones [E]

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
27 FEB. 2009

CONCEPTO TÉCNICO No. 544	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202044
---------------------------------	---