

25 Jul 2009
175

Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-047019- -00009-0000

Fecha: 2009-05-27 14:57:10 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 5

2563/P

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **03.047.019**

Solicitud de patente a nombre de **NOVARTIS AG**

Yo, DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como obrando como apoderada sustituta de la sociedad **NOVARTIS AG**, de acuerdo con el documento de sustitución de poder adjunto, domiciliada en Basilea, Suiza, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 2269 notificado por fijación en lista el 27 de febrero de 2009, relacionado con el concepto técnico de fondo No. 544, me permito manifestar:

1. Nivel Inventivo.

El examinador objeta la altura inventiva de la solicitud argumentando que la combinación de los documentos US 5.464.633 (en adelante D1), US 5.912.014 (en adelante D2), US 5.866.536 (en adelante D3) y US 5.773.647 (en adelante D4) permiten obtener la materia objeto de la solicitud de manera obvia para el técnico con habilidad ordinaria en el arte. El examinador asevera que: *"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 con 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 vía oral"*. Al respecto el solicitante quisiera anotar que no esta de acuerdo con las apreciaciones hechas por el examinador.

Prosigue el examinador afirmando que *"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 benzoílo-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 paratifoidea somatostatina. En especial, el documento D2 presenta la posibilidad de mezclar efectivamente los agentes activos y el mejorador de absorción con*

2732/P

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

diluyentes como HPMC o CMC dentro de un sistema sólido de liberación oral".

Al respecto el solicitante quisiera anotar que no hay indicio en D1 a D4 que permita establecer por qué 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 aun 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.

En primer lugar, la anterioridad D1 no enseña ni sugiere que la presencia de povidona o crospovidona mejora la absorción de la calcitonina en el organismo. De hecho, la anterioridad D1 la menciona como un elemento que ayuda a la desintegración de la tableta al hincharse o gelatinizarse en un líquido acuoso. (La anterioridad D2 tampoco señala que la presencia de análogos de la crospovidona mejoren la absorción de la calcitonina en el intestino.) De acuerdo con lo establecido en las líneas 45-64 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. 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, tal como se puede apreciar en el ejemplo 1 de la presente solicitud.

En segundo lugar, la anterioridad D3 se relaciona con una composición cuyo único objeto en común con la presente solicitud es la mención de la calcitonina. Nada en D3 enseña o sugiere derivados de ácido salicílico con una cadena de C₂-C₁₆ alquileno como en la presente solicitud o povidona, tanto así que no se puede establecer exactamente porque razón el examinador afirma que en las reivindicaciones se menciona la PVP o la crospovidona como parte de las composiciones de D3. En conclusión, no es muy claro como 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.

En tercer lugar, la anterioridad D4 menciona solamente un derivado del ácido

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

3

salicílico que no guarda ni la mas remota semejanza con los derivados de la presente solicitud. De hecho, cualquier técnico con habilidad ordinaria en la materia notará con facilidad que la anterioridad D4 es en realidad una modalidad más general de la anterioridad D3, al punto que comparten el mismo compuesto principal y ninguna de las dos menciona la crosopovidona. 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.

Las afirmaciones del examinador carecen aún mas de fundamento cuando se observa que los ejemplos miden el desempeño de las formulaciones de D4 con heparina, no con calcitonina de salmón. Puede que la heparina y la calcitonina tenga ciertas propiedades en común, como por ejemplo la dificultad en su absorción. Aún así, no es correcto extrapolar que el efecto logrado con la heparina también se puede obtener con la calcitonina a menos que los documentos citados lo establezcan de manera explicita. 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.

Si algo, 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 crosopovidona, puesto que ninguna de dichas anterioridades incorpora PVP o crosopovidona. La presencia de diluyentes y desintegrantes claramente no equivale a la presencia de povidona o crosopovidona como parece interpretarlo el examinador.

Si no hay una divulgación explicita 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, ¿que impulsaría al técnico con habilidad ordinaria en la materia a sustituir los compuestos de D2 por povidinas? Debe existir una motivación con alguna esperanza de éxito para que le técnico con habilidad ordinaria en la materia se vea motivado a realizar tal cambio. Pero ningún documento citado por el examinador enseña o sugiere que las povidonas mezcladas con derivados del ácido salicílico mejoren la tasa de absorción de la calcitonina de salmón.

Por lo tanto, ningún técnico con habilidad ordinaria en la materia combinaría las

Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

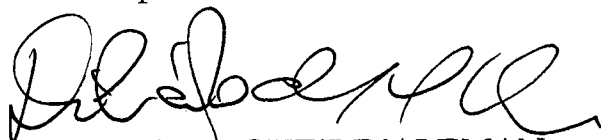
4

anterioridades D1 a D4 para obtener la composición de la presente solicitud, ya que no existe en ninguno de dichos documentos sugerencia alguna relacionada con derivados del ácido salicílico, calcitonina de salmón y crosopovidona. Nuevamente, referimos al examinador a los resultados de las pruebas comparativas del ejemplo 1 de la presente solicitud, donde se puede apreciar claramente el efecto mejorador que tiene la presencia de povidona y crosopovidona sobre composiciones como las del arte previo.

En conclusión el examinador no logra demostrar más allá de toda duda que el técnico con habilidad ordinaria en la materia podría haber derivado el uso de PVP o crosopovidona a partir de documentos que no hacen mención alguna de dichos compuestos como parte de sus formulaciones.

En resumen, me permito decir que gracias a las modificaciones expuestas en el punto 1 de este memorial y los argumentos anteriormente mencionados, la presente solicitud cumple cabalmente con los requisitos de claridad y altura inventiva respecto a la formulación expuesta en el capítulo reivindicatorio. Por lo tanto, solicito comedidamente a ese despacho se sirva reconocer estos requisitos y conceder el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio.

Señor Superintendente,



DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

CC. 41.654.882 de Bogotá

TP 20824

Cód. 008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REF: **EXPEDIENTE No. 03.047.019**
SOLICITUD DE PATENTE A NOMBRE DE NOVARTIS AG

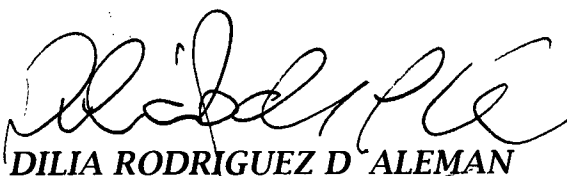
Yo, **JIMENA ESCOBAR URIBE**, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53 Piso 6, atentamente digo a usted que sustituyo el poder con que obro a la doctora **DILIA RODRIGUEZ D´ALEMAN**, domiciliada en Bogotá, D.C., portadora de la tarjeta profesional No. 20.824, con las mismas facultades con que me fueron conferidas para este caso.


JIMENA ESCOBAR URIBE

C.C. 39.779.452 de Usaquén

T.P. 68.228

Acepto sustitución


DILIA RODRIGUEZ D´ALEMAN

C.C. 41.654.882 de Bogotá

T.P. 20.824

PRESENTACION PERSONAL

El anterior es como fue presentado ante el
NOTARIO ONCE (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C.
personalmente por

J. P. MENA FLORES

UDOLBE

quien exhibió la c.c. **39779452**

y Tarjeta Profesional No. **68228**

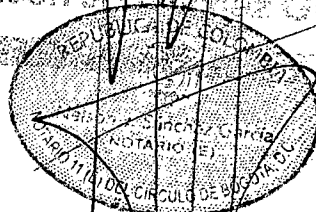
UDOLBE

Firma

Fecha **23 ABR 2009**

[Handwritten signature]

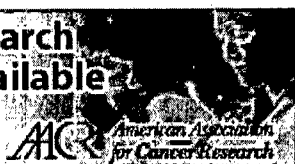
Nelson A. [illegible]



Cancer Research

180

**Cancer Research
Funding Available**



ACCR-IASLC Joint Conference
**Molecular Origins of Lung Cancer:
Prospects for Personalized Prevention
and Therapy**
January 11-14, 2009 • Coronado, CA

HOME HELP FEEDBACK SUBSCRIPTIONS ARCHIVE SEARCH TABLE OF CONTENTS

Cancer Research

Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention

Molecular Cancer Research

Cancer Prevention Journals Portal

Annual Meeting Education Book

Clinical Cancer Research

Molecular Cancer Therapeutics

Cancer Prevention Research

Cancer Reviews Online

Meeting Abstracts Online

[*Cancer Research* 40, 3430-3436, October 1, 1980]

© 1980 American Association for Cancer Research

Increased Gastrointestinal Absorption of Large Molecules in Patients after 5-Fluorouracil Therapy for Metastatic Colon Carcinoma¹

George R. Siber², Robert J. Mayer and Myron J. Levin

Divisions of Clinical Microbiology [G. R. S., M. J. L.] and Medical Oncology [R. J. M.], Sidney Farber Cancer Institute, and the Department of Medicine [G. R. S., R. J. M., M. J. L.], Harvard Medical School, Boston, Massachusetts 02115

Chemotherapeutic agents may damage gastrointestinal epithelium and thereby impair the mucosal barrier to bacteria and their products. In order to obtain an objective measurement of gastrointestinal permeability to large molecules, we measured urinary excretion of [¹⁴C]polyvinylpyrrolidone administered p.o. (n = 10; molecular weight 11,000) and tobramycin (molecular weight 467) in ten patients receiving 5-fluorouracil therapy for metastatic cancer of the colon. Baseline absorption of [¹⁴C]polyvinylpyrrolidone was 0.013 to 0.048% of the administered dose. Dose-related increases in absorption (range, two to 20 fold) occurred after 5-fluorouracil administration, but the dose response differed markedly between individuals. Absorption was maximal 8 to 15 days after the start of therapy, was correlated in time but not necessarily in severity with the presence of gastrointestinal symptoms, and was unaffected by oral nonabsorbable antibiotics. Tobramycin excretion was 8.5 times greater than [¹⁴C]polyvinylpyrrolidone excretion, but the two were highly correlated in simultaneous determinations (r , 0.93; p , <0.001). With the exception of an episode of *Escherichia coli* bacteremia, infections coincided not with maximal [¹⁴C]polyvinylpyrrolidone absorption but with maximal granulocytopenia 17 to 24 days after the start of therapy. The gastrointestinal absorption of polyvinylpyrrolidone provides an objective measurement of mucosal integrity which may have applications in assessing the gastrointestinal toxicity of other cytotoxic agents.

¹ Presented in part at the 69th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, Inc., Washington,

This Article

- ▶ [Full Text \(PDF\)](#)
- ▶ [Alert me when this article is cited](#)
- ▶ [Alert me if a correction is posted](#)

Services

- ▶ [Similar articles in this journal](#)
- ▶ [Similar articles in PubMed](#)
- ▶ [Alert me to new issues of the journal](#)
- ▶ [Download to citation manager](#)
- ▶ [Get Permissions](#)

Citing Articles

- ▶ [Citing Articles via HighWire](#)
- ▶ [Citing Articles via Google Scholar](#)

Google Scholar

- ▶ [Articles by Siber, G. R.](#)
- ▶ [Articles by Levin, M. J.](#)
- ▶ [Search for Related Content](#)

PubMed

- ▶ [PubMed Citation](#)
- ▶ [Articles by Siber, G. R.](#)
- ▶ [Articles by Levin, M. J.](#)

² To whom requests for reprints should be addressed.

181

Received 12/21/79. Accepted 6/19/80.

This article has been cited by other articles:



GUT An International Journal of Gastroenterology & Hepatology

HOME

B Daniele, F Perrone, C Gallo, S Pignata, S De Martino, R De Vivo, E Barletta, R Tambaro, R Abbiati, and L D'Agostino

Oral glutamine in the prevention of fluorouracil induced intestinal toxicity: a double blind, placebo controlled, randomised trial

Gut, January 1, 2001; 48(1): 28 - 33.

[\[Abstract\]](#) [\[Full Text\]](#) [\[PDF\]](#)

HOME HELP FEEDBACK SUBSCRIPTIONS ARCHIVE SEARCH TABLE OF CONTENTS

Cancer Research

Clinical Cancer Research

Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention

Molecular Cancer Therapeutics

Molecular Cancer Research

Cancer Prevention Research

Cancer Prevention Journals Portal

Cancer Reviews Online

Annual Meeting Education Book

Meeting Abstracts Online

Copyright © 1980 by the American Association for Cancer Research.

182

Pharmaceutical Research, Vol. 5, No. 5, 1988

Report

Site Dependence of Absorption-Promoting Actions of Laureth-9, Na Salicylate, Na₂EDTA, and Aprotinin on Rectal, Nasal, and Buccal Insulin Delivery

Bruce J. Aungst^{1,2} and Nancy J. Rogers¹

Received September 8, 1987; accepted January 2, 1988

The site dependence of the absorption-promoting actions of laureth-9, Na salicylate, Na₂EDTA, and aprotinin was studied in rats. Insulin absorption was estimated on the basis of the cumulative hypoglycemic response from 0 to 4 hr postdose, relative to that after intramuscular insulin. Insulin was administered with or without adjuvants to isolated rectal, nasal, and buccal absorption sites. Laureth-9, a nonionic surfactant which irreversibly removes membrane proteins or lipids, promoted insulin absorption from each site. The rectal, nasal, and buccal routes were 30% as effective as the i.m. route. The enhancing effects of Na salicylate and Na₂EDTA, which have reversible mechanisms of permeability enhancement, were specific for rectal absorption. With these adjuvants, rectal insulin was 30–40% as effective as i.m. insulin, but nasal and buccal doses were less than 5% as effective as i.m. doses. This specificity can be at least partly explained by considering the site-to-site differences in membrane histology, although differences in pore size and membrane biochemistry might also contribute. The protease inhibitor aprotinin was ineffective in increasing insulin efficacy via each route, either alone or in combination with laureth-9.

KEY WORDS: absorption promoters; insulin; membrane penetration; buccal; nasal; rectal.

INTRODUCTION

Adjuvants that increase membrane permeability have been used to promote the absorption and increase the bioavailability of poorly absorbed drugs, particularly proteins and certain antibiotics. Because the drug and adjuvant must be coadministered to an absorption site of restricted area, the most feasible uses of adjuvant/drug combinations are for rectal, nasal, and buccal or sublingual delivery. Delivery via these sites would be an attractive alternative to frequent injections if sufficient absorption could be achieved. Although various alternative dosing routes have been proposed, there have been few studies comparing these routes and addressing the advantages and disadvantages of each. One of the primary criteria to compare is the relative absorption from the rectal, nasal, and oral mucosae and the effects of absorption promoters on each route. In a previous study (1), we showed that insulin administered rectally, nasally, buccally, or sublingually was much less effective than intramuscular insulin, if an absorption promoter was not coadministered, but Na glycocholate significantly improved absorption from each site (1). In this study we compared the effects of Na salicylate, Na₂EDTA, and laureth-9 on insulin absorption via the rectal, nasal, and buccal routes.

These adjuvants promote absorption by increasing membrane permeability. Several mechanisms for perme-

ability enhancement have been proposed. Surfactants such as laureth-9 damage membranes by dissolving their lipids and/or proteins (2,3). In contrast, it is thought that Na₂EDTA affects the tight junctions interconnecting membrane cells and consequently increases paracellular or pore transport (4,5). Na salicylate, it was suggested, interacts with membrane proteins (6) and reduces the levels of membrane nonprotein thiols (7) to increase transcellular absorption, and may also increase paracellular transport by calcium chelation (8). Na₂EDTA and Na salicylate have been used mostly to promote rectal and intestinal membrane permeability. Their effects on nasal and buccal absorption have not been described. Since these adjuvants presumably have different mechanisms of increasing membrane permeability, and because the morphologies of the rectal, nasal, and oral mucosal membranes differ, the effects of absorption promoters might be expected to vary from site to site. The rectal mucosal membrane is a simple columnar epithelium: a single cell layer with tight junctions forming intercellular contact points. In contrast, the buccal and sublingual membranes are stratified squamous epithelia which are keratinized in some areas. Tight junctions are rare, and the barrier to paracellular transport is derived from the membrane coating granules (9). Therefore, if adjuvants act exclusively at the tight junctions, their actions on buccal absorption might not be as great as on rectal absorption. This hypothesis was tested.

Bioavailability of proteins administered via mucosal membranes can also be improved by inhibiting metabolism

¹ Du Pont Company, Medical Products Department, Experimental Station, E400, Wilmington, Delaware 19898.

² To whom correspondence should be addressed.

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

Radicación No. 03 47019

Clasificación Internacional (IPC): A 61 K ⁹/₂₀ // A 61 K ⁴⁷/₀₀

Concepto Técnico No. 2480

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 48 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
Folios: 175 a 178 Memorial de 27/05/2009

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud

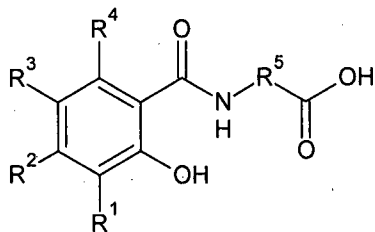
***Composiciones farmacéuticas para el suministro oral de agentes
farmacológicamente activos***

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 // A 61 K ⁴⁷/₀₀** 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.

Nº	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. Respuesta a los argumentos del solicitante:

Mediante memorial de fecha 27/05/2009 el señor solicitante argumenta lo siguiente:

- *"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 solicitante obvia las enseñanzas del documento D1 en el que claramente se especifica la incorporación de crospovidona o PVP en tabletas de liberación modificada que contienen calcitonina de salmón y lo revelado en D2 sobre la adición de salicilato de sodio o de 3-metoxi-salicilato o 5-metoxi-salicilato en composiciones sólidas de liberación oral.

Para esta superintendencia es claro que la razón por la cual el señor solicitante argumenta que el intercambio de un material por otro análogo conocido no puede ser considerado como una falta de altura inventiva es debida al desconocimiento de la ciencia de materiales y en especial de las funciones atribuidas a ciertas sustancias como PVP o crospovidona en farmacotécnica.

Con el ánimo de ilustrar el amplio conocimiento que se tiene sobre la actividad de las povidonas en los procesos de absorción y metabolización de fármacos que presentan problemas de absorción se remite al señor 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-FU¹.

Por otra parte, es necesario remitir al señor solicitante al contenido del concepto técnico N. 544 de 27/02/2009 y en particular 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 se encuentra fuera del contexto presentado en el examen efectuado por esta Superintendencia.

- *"D1 no enseña ni sugiere que la presencia de povidona o crospovidona mejora la absorción de la calcitonina en el organismo".*

De acuerdo con el solicitante, 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

¹ 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.

invención. Sin embargo, el señor solicitante olvida que el análisis técnico debe ser realizado por conocedores de las ciencias farmacéuticas 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.

- (...) *“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 al parecer el solicitante se queda sin argumento alguno para rebatir las enseñanzas que revelan los antecedentes sobre las características de la invención y entonces, recurre a evaluar 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 farmacéuticas¹.

Por esta razón surgen inquietudes relacionadas con la claridad que debe tener el solicitante sobre lo que significan elementos característicos en una formulación y aquello que hace referencia a propiedades intrínsecas de los elementos que se incorporan a la misma. Al parecer por esta vía el señor 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 insulina², por lo que el argumento del señor solicitante descontextualiza una situación tan clara como evidente como es el hecho de que los antecedentes se anticipen 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

² Aungst Bruce J. Rogers Nancy J. “Site dependence of absorption-promoting actions of laurth-9 Na salicylate, Na2EDTA, and Aprotinin on Rectal, Nasal and Buccal Insulin delivery”. Pharmaceutical Research, Vol. 5, No. 5, 1988.

en cuanto a la capacidad de los salicilatos para mejorar la absorción de la calcitonina de salmón.

- *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 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, por lo que es necesario que el señor solicitante se remita al folio 149 columna 7 líneas 22 a 25 para corroborar lo afirmado por esta Superintendencia.

- *“Nada en D3 enseña o sugiere derivados de ácido salicílico con una cadena de C2-C16 alquileo 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 nuevamente que el documento D3 encuentra una diferencia con respecto a la materia reivindicada que se ve subsanada por el 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.

Y dado que la argumentación en este sentido ha sido reiterada es preciso que el señor solicitante revise la estructura de la metodología para la evaluación de nivel inventivo mediante la aproximación problema solución, en la que claramente se determina el arte próximo con base en las características intrínsecas y explícitas de la invención, por lo que para esta Superintendencia y para la autoridad de búsqueda internacional 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-hidroxinenzoil]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.

- *"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".*

Nuevamente se remite al señor solicitante al contenido del concepto técnico No. 544 de 27/02/2009 en el que claramente se precisa la combinación de documentos en el párrafo 5 del folio 172. Al respecto es preciso señalar que las combinaciones de documentos señaladas en el concepto nunca mencionaron la combinación de **D2** y **D3**, por lo que el argumento del señor solicitante no se fundamenta en lo señalado por esta Superintendencia sino en afirmaciones que especulan y desorientan el verdadero sentido de la evaluación de nivel inventivo efectuada mediante la aproximación problema-solución.

- *"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 parecer el señor solicitante pasó por alto la comparación estructural que aparece 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-caprílico, el cual, al ser comparado con los ácidos utilizados por el señor solicitante en la formulación reivindicada, es decir: 5-clorosaliciloil)-8-aminocaprílico (5-CNAC), Ácido N-(10-[2-hidroxibenzoil]aminodecanoico (SNAD) ó Ácido N-(8-[2-hidroxibenzoil]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.

- *"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".*

Teniendo en cuenta que el solicitante expresa su inconformidad por la extrapolación de los efectos y requiere que se le indique a partir de cuál de los documentos citados es posible concluir esta situación, esta Superintendencia se permite remitirlo al contenido del documento **D3** en el que se incluye en la 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.

- *"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 de conjunto podría entender que, a partir de las enseñanzas 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. Y por esta razón, no es con base en interpretaciones o de afirmaciones sin fundamento técnico que se ha llegado a la conclusión sobre la falta de altura inventiva, como de manera equivocada y acelerada ha afirmado el señor solicitante y para observar este hecho se remite al señor solicitante al contenido de la Tabla 1, adjuntada en el examen previo con el fin de demostrar objetivamente las diferencias y similitudes entre el estado del arte y la materia reclamada.

- *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 llegar a la conclusión de 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 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.

Ahora bien, el señor solicitante se equivoca al señalar que con base en los documentos **D3** y **D4** esta Superintendencia ha afectado la altura inventiva de la materia reivindicada, ya que esta situación es contraria a la verdad y se demuestra mediante el estudio concienzudo del contenido del requerimiento técnico No. 544, en el que se indica que a partir de **D1** y **D3** ó **D1** y **D4** es posible derivar los elementos característicos de las formulaciones.

- *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 por el examinador enseña o sugiere que las povidonas mezcladas con derivados del ácido salicílico mejoren la tasa de absorción de la calcitonina de salmón.

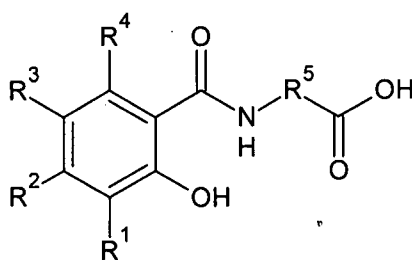
Cada una de las sustancias PVP y derivados de ácido salicílico se venían utilizando para lograr el mismo efecto técnico, por lo que es evidente y de esperarse que continúen mejorando la absorción de las moléculas, por lo que el argumento del señor solicitante se encuentra en contravía a las enseñanzas explícitas reveladas en los documentos del estado del arte.

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

5.1 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:

R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son independientemente H, -OH, $-NR^6R^7$, halógeno, alquilo C_{1-4} o alcoxilo C_{1-4}

R^5 es alquileo C_{2-16} sustituido o sin sustituir, alquil(arileno) sustituido o sin sustituir o aril-alquileo C_{1-12} sustituido o sin sustituir.

R^6 y R^7 son H, oxígeno, alquilo C_{1-4} 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:

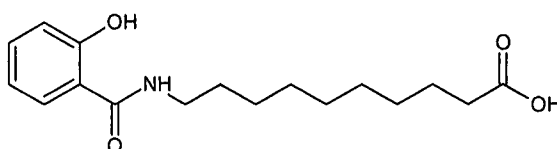
El documento **D2** hace referencia a una composición sólida de liberación oral que contiene calcitonina de salmón. La formulación se caracteriza porque permite la liberación controlada del agente activo por medio de la adición de una sustancia que facilita su absorción. La fórmula contiene de manera 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.

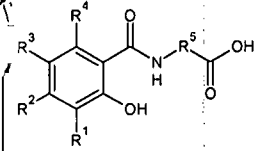
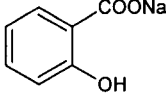
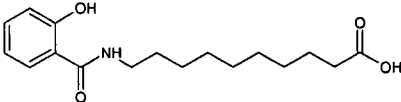
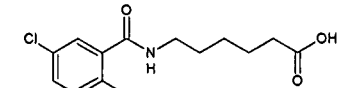
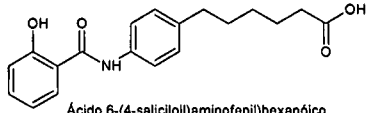
Y los agentes activos de origen biológico susceptibles de ser formulados se eligen entre: la hormona del crecimiento humano recombinante, calcitonina de salmón, heparina, heparina de bajo peso molecular, hormona paratiroidea, somatostatina, entre otras.

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 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-metoxisalicilato 		Al menos un agente que facilita su liberación como:  Ácido 6-N-(3,5-dicloro-2-hidroxibenzoil)aminocaproico  Ácido 6-(4-saliciolil)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 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-amino del ácido caprílico.

Respecto del problema técnico objetivo el señor solicitante ha indicado mediante memorial de fecha 27/05/2009 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 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 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 en los que además de incorporar la calcitonina se precisa la incorporación de un mejorador de absorción como PVP, 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, 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.

Como se ha indicado en la oportunidad previa, 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, 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 solubilidad de los agentes activos por supersaturación del medio, además existen evidencias claras sobre la funcionalidad de los mismos.

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.

6. Conclusión:

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Negar** las reivindicaciones: 1 a 4 (folios: 138 y 139)

Bogotá, D.C., 21/07/2009

CONCEPTO TÉCNICO No. 2480	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202044
---------------------------	---