

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 79 4 0 8

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04-108760

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 38 del artículo 3° del Decreto 1687 de 2010 y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 28 de octubre de 2004, con el número 04-108760-00000-000, por la doctora Alicia Lloreda Ricaurte, en su calidad de apoderada de F. HOFFMANN-LA ROCHE AG, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "FORMULACIÓN DE DOSIS ALTA DE IBANDRONATO", que corresponde a la solicitud internacional PCT/EP2003/008732 del 7 de agosto de 2003.

SEGUNDO: Que efectuado el examen de forma, en cuanto a los requisitos que debe reunir la solicitud y cumplidas las exigencias legales establecidas en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se ordenó publicar el extracto de la solicitud.

TERCERO: Que mediante escrito radicado en esta entidad el 4 de julio de 2005, con el número 04-108760-00004-0000, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, el doctor José Luis Reyes Villamizar, en su calidad de apoderado de TECNOQUÍMICAS S.A., presentó oposición, la cual cumple los requisitos formales previstos por la normativa andina (Fl. 107).

CUARTO: Que mediante Oficio número 8025, notificado el 28 de julio 2006, se corrió traslado del documento de oposición a la solicitante para su conocimiento, por el término de 60 días. Mediante escrito radicado con el número 04-108760-00008-0000, el 18 de enero de 2007 dio respuesta a la oposición referenciada en el considerando precedente y allegó nuevo capítulo reivindicatorio, el cual se ajusta a las prescripciones establecidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

QUINTO: Que realizado el examen de patentabilidad se encontró que la invención no es patentable. En consecuencia, con fundamento en lo dispuesto en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se requirió a la solicitante mediante Oficio No. 4711, notificado el 4 de abril de 2008 y Oficio No. 12483, notificado el 11 de agosto de 2011, para que se pronunciara sobre las objeciones efectuadas a la solicitud, en cuanto a la carencia de nivel inventivo, de acuerdo a las exigencias del artículo 18 de la Decisión 486 mencionada.

SEXTO: Que mediante escritos radicados el 3 de julio de 2008 y el 28 de octubre

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 79 4 0 8

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04-108760

de 2011, atendió oportunamente los requerimientos formulados y presentó aclaraciones. Finalmente, se allegó un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual se ajusta a las prescripciones establecidas en el artículo 34 de la mencionada Decisión 486.

SEPTIMO: 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".

OCTAVO: Que las nuevas reivindicaciones 1 a 8, contenidas en los folios 258 a 260, carecen de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

8.1. Objeto de la invención

El objeto de la invención corresponde a un comprimido para el tratamiento de enfermedades óseas y trastornos del metabolismo del calcio.

8.1.1. Problema técnico que resuelve la invención

El problema técnico que resuelve la invención consiste en la necesidad de proporcionar una composición farmacéutica sólida oral con dosis altas de ibandronato, que se disuelva fácilmente y sea estable en su almacenamiento, respecto a temperatura y humedad (folios 27-28, páginas 3-4).

8.1.2. Solución al problema técnico

Para resolver el problema técnico, la solicitud en estudio proporciona una composición farmacéutica para tableta, que contiene 100mg o 150mg de ácido ibandronico o una de sus sales fisiológicamente seguras, en la que el desintegrante, la sustancia activa y parte del material de relleno forman el granulado, es decir, el desintegrante se encuentra en la fase intragranular.

Adicionalmente, tal composición para tableta tiene en la fase extragranular el resto del material de relleno o diluyente, lubricantes y reguladores de flujo, siendo la tableta o el núcleo comprimido, preferiblemente, recubierto con una película de recubrimiento.

Adicionalmente, la solicitud también provee un proceso para la preparación de tales composiciones farmacéuticas en forma de tableta, basado en un procedimiento de granulación en lecho fluidizado, con las posteriores etapas de

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 79 4 0 8
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04-108760

mezcla y con los demás excipientes y compresión para formar la tableta o núcleo comprimido.

8.2. Oposición presentada

8.2.1. Oposición presentada por Tecnoquímicas S.A.

Como se anunció en el tercer considerando, se presentó un escrito de oposición por parte de TECNOQUÍMICAS S.A.

En la oposición presentada, se argumentó que la solicitud no cumple con los requisitos de patentabilidad exigidos en los artículos 14, 16, 18 y 20 -d de la Decisión 486, como quiera que:

La falta de novedad y de nivel inventivo de la solicitud obedece a que las composiciones reclamadas para tabletas recubiertas de un ácido bifosfónico son similares a las divulgadas en el estado de la técnica, al igual que el proceso para realizar dichas composiciones.

Lo anterior, lo sustenta con base en los documentos WO9739755, FR2727629, US6294196 y el artículo titulado "*Pharmacokinetic evaluation of pamidronate after oral administration*" de Hyldstrup L., relacionados con composiciones de bifosfonatos; con base en el documento contenido en la página <http://pformulate.com/labclass/lactosere.htm>, que se refiere a la lactosa como con excipiente y con base en el documento "*the science and practice Remington (20th Edition, 2000, páginas 96-99)*" relacionado con las proporciones de compuestos o ingredientes en una forma farmacéutica.

Finalmente, la opositora indica que la caracterización de la materia reivindicada, en función de las dosis, establece un método de tratamiento, el cual se encuentra excluido de patentabilidad.

La sociedad opositora sustentó lo anteriormente expuesto con el fin de que se niegue la patente requerida en la presente solicitud, por no cumplir con los requisitos de novedad y nivel inventivo y reclamar materia no patentable (Fls. 73 a 88).

8.2.2. Respuesta de la solicitante a la oposición presentada

La solicitante en su respuesta, frente a lo argumentado en la oposición presentada por TECNOQUÍMICAS S.A., indicó que:

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 79 4 0 8

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04-108760

La solicitante allegó un nuevo capítulo reivindicatorio, cuya materia solicitada (reivindicación 1) corresponde a una composición farmacéutica que contiene como sustancia activa hasta 250mg de ácido ibandrónico o sales fisiológicamente seguras del mismo, en donde el desintegrante se adiciona en el granulado junto con la sustancia activa y con una parte del relleno, restringiendo así la lista de principios activos.

Señala, que a los argumentos de la opositora les falta sustento para desvirtuar la novedad y el nivel inventivo de la solicitud, como quiera que ninguna anterioridad revela explícitamente todas las características esenciales de la solicitud y, como consecuencia, la invención no se deriva de manera obvia a partir de las enseñanzas reveladas en el estado de la técnica.

Agrega, que la opositora para realizar el análisis y argumentación de la presente solicitud no tuvo en cuenta el problema técnico de ésta, relacionado con lograr una forma farmacéutica con dosis altas del principio activo (hasta 250mg), con contenido reducido de excipientes y cumpliendo requisitos de estabilidad.

Finalmente, señala, en relación con las dosis del activo, que reclamar una composición farmacéutica por los componentes y por la cantidad de los mismos, es adecuado para caracterizar dicha formulación y no puede ser interpretado como un método terapéutico.

8.2.3. Consideraciones de la Oficina

Esta Oficina considera que la Oposición presentada por TECNOQUÍMICAS S.A. no se encuentra claramente fundamentada, teniendo en cuenta no define de manera concreta cómo puede ser afectada la novedad y el nivel inventivo de la solicitud.

No obstante lo anterior, será tenido en cuenta el documento US6294196, presentado por la opositora, como quiera que es procedente para el estudio de patentabilidad de la presente solicitud.

En consecuencia, la oposición no se encuentra fundamentada y los documentos presentados por la opositora TECNOQUÍMICAS S.A., salvo el documento US 6294196, no son relevantes para efectos del análisis de patentabilidad.

8.3. Determinación del estado de la técnica

8.3.1. Fecha determinante para el análisis comparativo

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 20 de diciembre de 2002,

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 79 4 0 8

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04-108760

que corresponde a la fecha de la prioridad invocada respecto de la solicitud EP No. 02028745.4.

Las fechas de las prioridades fueron tenidas en cuenta para el estudio de patentabilidad, según obra a folio 268 del expediente en estudio.

8.3.2. Documentos del estado de la técnica

Teniendo en cuenta el documento presentado por la opositora y consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos, anteriores a la fecha de la prioridad invocada y relacionados con la materia de la solicitud en estudio:

No.	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	US6294196	<i>"Pharmaceutical composition containing diphosphonic acido or salt thereof"</i>	2001-09-25
D4	Bibliografía 1	<i>"Effect of intergranular versus Intragranular cornstarch on tablet friability and in vitro dissolution"</i>	1983-09

8.3.3. Información derivada del antecedente

La anterioridad US6294196 (de aquí en adelante denominada D1¹) describe formas farmacéuticas sólidas que contienen como sustancia activa un ácido bifosfónico o una sal fisiológicamente compatible de éste, donde la sustancia activa está en forma granulada opcionalmente con otros adyuvantes en la fase interna, y donde un lubricante está en la fase externa. Este documento también revela los procesos para la preparación de dichas forma farmacéutica (resumen y Col. 1).

La anterioridad *"Effect of intergranular versus Intragranular cornstarch on tablet friability and in vitro dissolution"* (de aquí en adelante denominada D4², folios 234 a 239) se relaciona con el efecto del almidón (desintegrante) intergranular (extragranular) frente al intragranular sobre la friabilidad y disolución de tabletas, divulgando como efecto la reducción de la friabilidad y la mejor disolución de las tabletas que incorporan el desintegrante, el fármaco y otros excipientes en la granulación húmeda (intragranular), en comparación con la mezcla del desintegrante a los gránulos ya secos (extragranular); enseñando que tales

¹http://worldwide.espacenet.com/searChResults?NUMUS6294196&DBEPODOC&locale=en_EP&ST=number&compact=false

² Bibliografía 1: Z. T. Chowean et al., "Effect of intergranular versus Intragranular cornstarch on tablet friability and ir, vitro dissolution", Journal of pharmaceutical sciences, 1983, vol. 72 number 9, page 983-988.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 79 4 0 8

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04-108760

resultados de mejor friabilidad y disolución, cuando el desintegrante está en la parte intragranular, se dan debido a la mejor unión o enlazamiento entre partículas, existencia de menos puntos débiles, y mejor homogeneidad del desintegrante dentro de la tableta (Fl. 234, Pág. 983, resumen).

8.4. Nivel inventivo

Según lo dispuesto en el artículo 18 de la misma 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:

"Como segundo requisito, adicional al de la novedad, se exige que la invención tenga nivel inventivo, esto es, que implique un salto cualitativo en relación con la técnica existente. Este requerimiento es desarrollado por el artículo 4 de la Decisión 344 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".³

Visto lo anterior, se advierte que la solicitud resulta obvia y se deriva de manera evidente a partir de la información enseñada por el estado del arte, tal como a continuación se sustenta:

³ PROCESO 95-IP-2010. TRIBUNAL DE JUSTICIA DE LA COMUNIDAD ANDINA. Noviembre 11 de 2010. Publicada el 27 de enero de 2011.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 79 4 0 8
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04-108760

8.4.1. Sobre el comprimido reclamado

La reivindicación 1 consiste en un comprimido para el tratamiento de enfermedades óseas y trastornos del metabolismo del calcio, seleccionados del grupo conformado por hipercalcemia, osteoporosis, osteólisis tumoral y enfermedad de paget, que contiene como ingrediente activo 100mg o 150 mg de ácido ibandronico o una de sus sales fisiológicamente seguras para aplicación oral, caracterizada porque el desintegrante se adiciona en el granulado junto con la sustancia activa y con una parte del material de relleno, y en donde dicho desintegrante es polivinil pirrolidona entrecruzada o carmelosa cruzada.

El estado de la técnica más cercano a la solicitud corresponde al documento D1, como quiera que divulga composiciones farmacéuticas para formas sólidas (tabletas recubiertas o cápsulas), que contienen entre 0,25-100mg de ácido ibandronico o una de sus sales fisiológicamente seguras (Col. 3, líneas 29-33; Col. 4, líneas 14-20 y 64-66), donde el granulado contiene la sustancia activa y parte del material de relleno, estando el desintegrante en la parte extragranular (columnas 8-9, ej. 6).

Ahora bien, en el siguiente cuadro comparativo se muestran las características técnicas esenciales de la invención definida en la reivindicación 1 y aquellas reveladas en el estado de la técnica:

Características esenciales	D1
Comprimido que contiene: 100mg de ácido ibandronico o una de sus sales de fisiológicamente seguras,	Tabletas que contienen: 0.25mg-100mg de ácido o una de sus sales fisiológicamente seguras (Col. 3, líneas 29-33 y Col. 4, líneas 14-20 y 64-66)
en donde el granulado contiene: - Desintegrante Polivinil pirrolidona entrecruzada ó carmelosa entrecruzada, junto a - la sustancia activa, - con una parte del material de relleno.	en donde el granulado contiene: - La sustancia activa, - con una parte del material de relleno y -el desintegrante en la parte extragranular (columnas 8-9, ej. 6)

Tal como se observa, la diferencia de la solicitud con D1, es que el desintegrante está en la parte intragranular.

El efecto técnico que logra tal diferencia es que la composición sólida de 100mg de ácido ibandronico (comprimido) es fácilmente disuelta y presenta estabilidad en su almacenamiento con respecto a la temperatura y la humedad (Fl. 181, Pág. 4, párrafo 1), sin que los comprimidos presenten agrietamiento o hendiduras (folios 125-126; páginas 16-17 de la respuesta).

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 79 4 0 8

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04-108760

Teniendo en cuenta lo anterior, el problema técnico objetivo está relacionado con la necesidad de proporcionar una composición sólida de 100mg de ácido ibandrónico (comprimido), que se disuelva fácilmente y sea estable en su almacenamiento con respecto a temperatura y humedad, sin que las tabletas de tal composición presenten agrietamiento.

Sin embargo, una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica conoce que el desintegrante (ej. almidón, crospovidona) puede estar en la parte intragranular, en la parte extragranular o estar dividido entre éstas dos. Asimismo, conoce que cuando el desintegrante está en la parte extragranular, es decir, está adicionado a los gránulos ya secos, se inhibe el enlace o cohesión entre los gránulos, resultando una tableta blanda (Fl. 229; Pág. 312, Col. 2), es decir, que la tableta es fácilmente agrietable a condiciones de humedad y temperatura elevadas no adecuadas en su almacenamiento.

Adicionalmente, en el documento D4 se revela que incorporar el desintegrante en la parte intragranular (adicionado en la mezcla para granulación húmeda) reduce la friabilidad (al aumentar el grado de cohesión) y aumenta la velocidad de disolución de tabletas comprimidas, en comparación con las que contienen el desintegrante en la parte extragranular (adicionado a los gránulos ya secos), puesto que, cuando el desintegrante está en la parte intragranular se encuentra mejor distribuido (homogéneamente) entre las partículas del fármaco y excipientes del granulado, generando un mejor contacto y enlace entre las partículas y menos puntos débiles en la tableta, mientras que cuando el desintegrante está en la parte extragranular (mezclado con los gránulos ya secos), el desintegrante no se adhiere así mismo ni a los otros materiales y se forman agrupamientos de partículas de desintegrante, lo cual resulta en puntos más débiles dentro de la tableta y en finas grietas alrededor de los aglomerados, generando así una alta variabilidad en los resultados de friabilidad y disolución tableta a tableta (folios 238-239; Pág. 987, Col. 2 y Pág. 988, columnas 1-2).

En consecuencia, una persona del oficio normalmente versada en la materia, enfrentada al problema de obtener una composición sólida de ácido ibandrónico, que disuelva fácilmente y sea estable en su almacenamiento con respecto a temperatura y humedad, sin que los comprimidos reivindicados presenten agrietamiento, cambiaría, con expectativa razonable, el desintegrante de la parte extragranular, según las composiciones (tabletas y capsulas) de D1, a la parte intragranular (en la mezcla para granulación húmeda), como ya lo conoce el experto y como se revela en D4, para lograr, de esta forma, la composición objeto de la solicitud. Por lo tanto, la composición reivindicada carece de nivel inventivo.

Así las cosas, la solución propuesta en la reivindicación 1 al problema técnico planteado en la solicitud 1 es obvia y no tiene nivel inventivo. Por su parte, dado

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 79 4 0 8

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04-108760

que las reivindicaciones dependientes 2 a 7, no agregan alguna característica inventiva a la presente reivindicación, se concluye que éstas tampoco son inventivas.

8.4.2. Sobre el procedimiento de preparación del comprimido reclamado

La solicitud reclama en su reivindicación 8 un proceso de preparación del comprimido de la reivindicación 1.

El estado de la técnica más cercano a la materia allí reclamada corresponde al documento D1, como quiera que divulga un proceso de preparación de tabletas de ácido ibandróico, por medio de granulación húmeda en un granulador de lecho fluidizado, que comprende: Mezclar el principio activo con parte del material de relleno, granular esta mezcla con una solución acuosa del aglutinante, secar el granulado en una cámara de lecho fluidizado, pasar este material por un tamiz, mezclar el granulado con el desintegrante, el resto de material de relleno, el lubricante y el regulador de flujo, comprimir tal mezcla en tabletas y recubrir éstas con el material de recubrimiento (folios 142-143, columnas 8-9, ej. 6).

Ahora bien, en el siguiente cuadro comparativo se muestran las características técnicas esenciales de la invención definida en la reivindicación 8 y aquellas reveladas en el estado de la técnica:

Características esenciales	D1
Proceso de preparación de un comprimido de la reivindicación 1.	Proceso de preparación de una tableta de ácido ibandróico (Col. 9).
Disolver el aglutinante (PVP) en agua.	Disolver el aglutinante (PVP) en agua.
Cargar en una cámara de lecho fluidizado el principio activo, desintegrante (crospovidona) y parte del material de relleno.	Cargar en una cámara de lecho fluidizado el principio activo y parte del material de relleno.
Granular por aspersión 60-80°C con la solución de aglutinante.	Granular por aspersión con la solución de aglutinante.
Secar el material granulado entre 60-80°C y pasar el material seco a través de un tamiz.	Secar el material granulado y pasar el material seco a través de un tamiz.
Mezclar el granulado con el resto del material de relleno, el lubricante y el regulador de flujo.	Mezclar el granulado con el desintegrante (crospovidona), el resto de material de relleno, el lubricante y el regulador de flujo.
Comprimir la mezcla en núcleos de comprimidos y realizar el recubrimiento de los mismos, con la mezcla de recubrimiento.	Comprimir la mezcla en núcleos de tabletas y realizar el recubrimiento de los mismos, con la mezcla de recubrimiento.

Tal como se observa, la diferencia de la solicitud con D1 es que indica que el

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 79 4 0 8

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04-108760

desintegrante se adiciona en la parte intragranular y que la temperatura de granulación y de secado es de 60-80°C.

El efecto técnico que logra tal diferencia es que proporciona un proceso para obtener comprimidos de ácido ibandróico que se disuelvan fácilmente y sean estables en su almacenamiento con respecto a temperatura y humedad (Fl. 181, Pág. 4, párrafo 1), sin que dichos comprimidos presenten agrietamiento.

Así las cosas, el problema técnico objetivo que resuelve la invención está relacionado con la necesidad de proporcionar un proceso de granulación húmeda para obtener comprimidos de ácido ibandróico, que se disuelvan fácilmente y sean estables en su almacenamiento con respecto a temperatura y humedad, sin que presenten agrietamiento.

Sin embargo, una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica conoce que el desintegrante (ej. almidón, crospovidona) puede adicionarse en la parte intragranular, en la parte extragranular o estar dividido entre éstas dos, y adicionalmente, se conoce que cuando el desintegrante está en la parte extragranular, es decir, adicionado a los gránulos ya secos, se inhibe el enlace o cohesión entre los gránulos, resultando en una tableta blanda (Fl. 229, Pág. 312, Col 2), es decir, que la tableta es fácilmente agrietable a condiciones de humedad y temperatura altas no adecuadas en su almacenamiento. Igualmente, es conocido que las temperaturas de granulación y secado específicas en un proceso de granulación húmeda, pueden ser determinadas de acuerdo a ensayos de pre formulación que permitan obtener un granulado con un contenido de humedad uniforme y apropiada para su manejo y estabilidad (Fl. 218, Pág. 867, Col. 2).

Adicionalmente, el documento D4 enseña que incorporar el desintegrante en la parte intragranular (incorporado en la mezcla para granulación húmeda) reduce la friabilidad (al aumentar el grado de cohesión) y aumenta la velocidad de disolución de tabletas comprimidas, en comparación con las que contienen el desintegrante en la parte extragranular (adicionado a los gránulos ya secos), puesto que, cuando el desintegrante está en la parte intragranular, se encuentra mejor distribuido (homogéneamente) entre las partículas de fármaco y excipientes del granulado, generando un mejor contacto y enlace entre las partículas y menos puntos débiles en la tableta, mientras que cuando el desintegrante está en la parte extragranular (mezclado con los gránulos ya secos), el desintegrante no se adhiere así mismo, ni a los otros materiales, y forma agrupamientos de partículas de desintegrante, lo cual resulta en puntos más débiles dentro de la tableta y en finas grietas alrededor de los aglomerados, generando así una alta variabilidad en los resultados de friabilidad y disolución tableta a tableta (folios 238-239, Pág. 987, Col. 2, Pág. 988, columnas 1-2).

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 79 4 0 8

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04-108760

En conclusión, una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica, enfrentada al problema de cómo obtener comprimidos de ácido ibandronico, que se disuelvan fácilmente y sean estables en su almacenamiento con respecto a temperatura y humedad, sin que presenten agrietamiento, cambiaría, con expectativa razonable, el desintegrante de la parte extragranular, según proceso de obtención de composiciones revelado en D1, a la parte intragranular (adicionándolo en la mezcla de granulación húmeda) como ya lo conoce el experto en la materia y tal como se revela en el documento D4, y determinaría mediante ensayos de rutina la temperatura optima de granulación y secado de los gránulos, para lograr, de esta forma, el proceso de la solicitud. Así las cosas, el proceso reivindicado carece de altura inventiva.

En consecuencia, la materia reclamada en la presente solicitud carece de nivel inventivo y, por ende, no cumple con las disposiciones del artículo 18 de la Decisión 486.

8.5. Sobre la respuesta de la solicitante

En relación con los argumentos de la solicitante allegados con motivo de la notificación de fondo, se determina que:

8.5.1. Sobre las modificaciones al capítulo reivindicatorio

Como repuesta al Oficio No. 12783 de 2011, la solicitante anexa un nuevo capítulo reivindicatorio (folios 191-194), en el cual incluye en el preámbulo de la reivindicación 1, algunas de las enfermedades que pueden ser tratadas con el comprimido reivindicado y, adicionalmente, elige dos concentraciones: 100mg o 150 mg, y reemplaza la frase: "*o sales fisiológicamente seguras del mismo*", por la frase: "*o una de sus sales fisiológicamente seguras*".

En relación con la falta de claridad la solicitante señala que en las reivindicaciones 2 y 3 se ha reemplazado la frase "*grano de comprimido*" por la frase "*núcleo de comprimido*", con el objetivo de corregir un evidente error cometido durante la traducción de dicho documento al idioma castellano, e indica que las reivindicaciones 6 y 7 han sido modificadas para que sean dependientes de la reivindicación 1. Por último, la reivindicación 9 ha sido eliminada.

Sobre las modificaciones al capítulo reivindicatorio, se observa que no hubo ampliación de la materia inicialmente reclamada, por lo tanto el capítulo reivindicatorio allegado fue aceptado.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 79 4 0 8

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04-108760

8.5.2. Sobre la falta de nivel inventivo de la solicitud

La solicitante argumenta que *"los comprimidos revelados en la solicitud de patente en cuestión presentan un inequívoco carácter inventivo frente a la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 y D4 toda vez que: En primer lugar, resulta de gran importancia resaltar que el documento D1 claramente enseña que las composiciones farmacéuticas allí reveladas pueden incluir en la fase externa un agente desintegrante, especificando que la crospovidona (polivinil pirrolidona entrecruzada) es el agente desintegrante preferido para los propósitos de dicha invención (columna 3 - líneas 27 a 33). En este sentido, a partir de los ejemplos revelados en el documento D1 es absolutamente claro que la fase externa está conformada por el ácido esteárico, -actuando como lubricante-, y por la polivinilpirrolidona entrecruzada que actúa como agente desintegrante, mientras que la fase interna de las formas farmacéuticas allí reveladas contiene la sustancia activa (ácidos bisfosfónicos) junto con adyuvantes y excipientes (enlazadores, material de relleno, etc.)."* (Fl. 253).

Sobre el particular, es preciso indicar que el documento D1 divulga composiciones farmacéuticas para formas sólidas (tabletas recubiertas o cápsulas) que contienen entre 0,25 y 100 mg de ácido ibandrónico o una de sus sales fisiológicamente seguras (Col. 3, líneas 29-33; Col. 4, líneas, 14-20 y 64-66) (como se puede observar, contienen la misma cantidad de ácido ibandrónico que el comprimido reclamado en la reivindicación 1, cuando se eligen comprimidos que contienen 100mg de este principio activo) y que son lo suficientemente estables (Col. 2, líneas 41-42), donde el granulado contiene la sustancia activa y parte del material de relleno, estando el desintegrante en la parte extragranular (columnas 8-9, ej. 6).

La solicitante señala que el documento D4 *"divulga básicamente un estudio experimental realizado con el objetivo de comparar el efecto de incorporar almidón de maíz durante la etapa de granulación húmeda que hace parte del proceso de producción de un comprimido de clorhidrato de ticlopidina frente a la producción de ese mismo comprimido pero mezclando en seco el almidón de maíz con el principio activo y los excipientes, sobre la friabilidad y la disolución in vitro de un comprimido de clorhidrato de ticlopidina. De acuerdo con los autores de dicha anterioridad, los resultados experimentales obtenidos indicaron que llevar a cabo la producción de dicho comprimido incorporando el almidón de maíz durante la etapa de granulación húmeda permite reducir la friabilidad y mejorar la velocidad de disolución de dichos comprimidos"* (Fl. 253).

Al respecto, aunque el documento D4 (identificado como D2 por la solicitante en su respuesta) no menciona que los comprimidos contienen el principio activo ácido ibandrónico, este documento sí menciona que al incorporar el desintegrante en la parte intragranular (adicionado en la mezcla para granulación húmeda) se puede

REPÚBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 79 4 0 8

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04-108760

obtener una reducción en friabilidad (por aumento del grado de cohesión, menor agrietamiento de los comprimidos) y disolución de tabletas que contienen el desintegrante en la fase intragranular en comparación con las que lo contienen en la fase extragranular, ya que dicho desintegrante, ubicado en la parte intragranular, se encuentra distribuido más homogéneamente entre las partículas de fármaco y excipientes del granulado, generando un mejor contacto y enlace entre las partículas y menos puntos débiles en la tableta, resultando en comprimidos que presentan menos ruptura (grietas) en el tiempo de almacenamiento, respecto a los comprimidos que presentan el desintegrante en la parte extragranular (mezclado con los gránulos ya secos), de manera que este no se adhiere así mismo ni a los otros materiales y se forman agrupamientos de partículas de desintegrante, lo cual resulta en puntos más débiles dentro de la tableta o comprimido presentando finas grietas alrededor de los aglomerados, generándose una alta variabilidad en los resultados de friabilidad y disolución tableta a tableta (folios 238-239, Pág. 987, Col. 2 y Pág. 988, columnas 1 y 2).

La solicitante asevera que *“las novedosas composiciones farmacéuticas reveladas en la presente solicitud de patente claramente se caracterizan porque la sustancia activa está mezclada con el desintegrante y una parte del material de relleno, lo cual permite de manera sorprendente aumentar la estabilidad de las composiciones farmacéuticas reveladas, esto es, permite evitar los efectos adversos generados por la humedad y la temperatura a la que se encuentran expuestas dichas formulaciones durante su almacenamiento, evitando de esta manera la fuerte tendencia al agrietamiento de tales tabletas. En conexión con lo anterior, me permito reiterar una vez más ante ese Despacho que el solicitante de la presente invención realizó pruebas de estabilidad con: 1) tabletas preparadas de acuerdo a las enseñanzas del documento D1, esto es, mediante un proceso en el que el desintegrante no se adiciona al compuesto activo durante el primer paso del proceso de granulación, y 2) tabletas preparadas de acuerdo al proceso revelado en la presente solicitud de patente, es decir, adicionando el desintegrante a la fase interna del granulado, junto con el compuesto activo y parte del material de relleno, obteniendo los siguientes resultados:*

Duración de almacenamiento	Temperatura de almacenamiento	Material de empaquetamiento	
		Blister de triplex transparente	
		PT 9503 C01 (D1)	PT 9503 C03 Invención
3 meses	25°C/60%h.r.	no grietas	no grietas
	30°C/60%h.r.	no grietas	---
	40°C/75%h.r.	grietas	no grietas
6 meses	25°C/60%h.r.	no grietas	no grietas
	30°C/60%h.r.	no grietas	no grietas
	30°C/75%h.r.	no grietas	no grietas
9 meses	40°C/75%h.r.	grietas	no grietas
	25°C/60%h.r.	no grietas	no grietas
	30°C/60%h.r.	no grietas	no grietas
12 meses	30°C/60%h.r.	no grietas	no grietas
	30°C/75%h.r.	grietas	---
	40°C/75%h.r.	grietas	no grietas
18 meses	25°C/60%h.r.	no grietas	no grietas

h.r. → humedad relativa

En efecto, los anteriores resultados muestran que las tabletas que contienen el

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 79 4 0 8

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04-108760

desintegrante mezclado con el compuesto activo NO presentan grietas luego de su almacenamiento a diferentes temperaturas y humedades, mientras que las tabletas que contienen el desintegrante en la fase externa sí presentan agrietamientos luego de permanecer almacenadas a determinados valores de temperatura y humedad" (Fl. 254).

Sobre el particular cabe aclarar que, en efecto, la diferencia de la solicitud con D1 es que en los comprimidos reivindicados el desintegrante está en la parte intragranular, mezclado con la sustancia activa. El efecto técnico logrado por tal diferencia es que son estables al ser almacenadas con respecto a la temperatura de 25 a 40°C y humedad relativa de 60% H.R y 75% H.R, sin que los comprimidos reivindicados presenten agrietamiento. Sin embargo, el documento D4 divulga de manera clara como lograr comprimidos más estables, con el fin mejorar la friabilidad de los comprimidos, incorporando el desintegrante en la parte intragranular, frente a los que lo contienen en la parte extragranularmente. Por tal razón, una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica, junto con sus conocimientos técnicos en el área (Fl. 229, Pág. 312, Col. 2) sí estaría motivada a combinar las enseñanzas de ambos documentos, para llegar a los comprimidos reclamados.

Finalmente, la solicitante asevera que *"los ensayos experimentales realizados por los autores del documento D4 permitieron concluir que la incorporación de almidón durante la fase de granulación húmeda que hace parte del proceso de producción de tabletas de clorhidrato de ticlopidina permite reducir la friabilidad y mejorar la disolución in vitro de dichas tabletas (donde es claro que la friabilidad se refiere a la capacidad que presenta una sustancia sólida para ser reducida a pedazos pequeños o partículas finas por la acción de una ligera presión o fricción ejercida sobre dicha sustancia). Sin embargo y en completo contraste con lo anterior, me permito resaltar una vez más ante ese Despacho que los comprimidos revelados en la presente invención se caracterizan porque presentan una mayor estabilidad frente a temperatura y humedad durante su almacenamiento, características que no guardan relación alguna con la friabilidad y la capacidad de disolución de una tableta" (Fl. 255).*

Al respecto, es preciso aclarar a la solicitante que la temperatura y humedad relativa son algunas de las condiciones de almacenamiento (ya que también intervienen, por ejemplo, el tipo de envase y las condiciones de luz) que se tienen en cuenta para el desarrollo de los estudios de estabilidad de un determinado producto para evaluar la estabilidad química, física y toxicológica del mismo, midiendo varios parámetros, entre otros, el contenido del principio activo (estabilidad química), friabilidad (estabilidad física) y compuestos de degradación (estabilidad toxicológica).

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 79 4 0 8

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04-108760

Cabe reiterar, que los ensayos del documento D4 sí sugieren a una persona del oficio normalmente versada en la materia mejorar la estabilidad física (no presencia de grietas y menos friabilidad) de las tabletas de D1, porque en él se evidencia que al ubicar el desintegrante en la parte intragranular (adicionado en la mezcla para granulación húmeda) se puede obtener una reducción en friabilidad (por aumento del grado de cohesión, menor agrietamiento de los comprimidos), en comparación con las que lo contienen en la parte extragranular, ya que de esta manera (intragranular) se logra una mejor distribución del desintegrante (más homogeneidad), entre las partículas de fármaco y excipientes del granulado, generando un mejor contacto y enlace entre las partículas y, como consecuencia, menos puntos débiles en la tableta, lográndose comprimidos que presentan menos ruptura (grietas) en el tiempo de almacenamiento, lo que evidencia mejora en su estabilidad frente a cambios de temperatura y humedad durante su almacenamiento.

Adicionalmente, es preciso indicar que para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica es conocido que los comprimidos estables deben mantener su forma, tamaño, peso y color y, además, que la presencia de exceso de polvo en el envase, las grietas, descamaciones y fracturas, son indicadores de inestabilidad física de un comprimido⁴ (Fl. 265, Pág. 937, estabilidad de productos farmacéuticos, comprimidos).

En consecuencia, la presente solicitud carece de nivel inventivo frente a la combinación de las enseñanzas reveladas en los documentos D1 y D4 y a los conocimientos de una persona medianamente versada en la materia técnica (folios 258-260).

En conclusión, teniendo en cuenta que los argumentos de la solicitante no desvirtúan de manera alguna las objeciones a la patentabilidad ya sustentadas, el Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE:

ARTICULO PRIMERO: Declarar infundada la oposición presentada por el doctor José Luis Reyes Villamizar, quien actúa en calidad de apoderado de la sociedad Tecnoquímicas S.A., de acuerdo con las razones expuestas en la parte considerativa de la presente Resolución.

ARTICULO SEGUNDO Denegar la patente de invención a la creación titulada "FORMULACIÓN DE DOSIS ALTA DE IBANDRONATO".

⁴ Farmacia Remington, Alfonso R. Gennaro; estabilidad de los productos farmacéuticos, pg 937 edición 19 tomo I, 1998.
Página 15 de 16

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N°

79 4 0 8

Por la cual se deniega una patente de invención

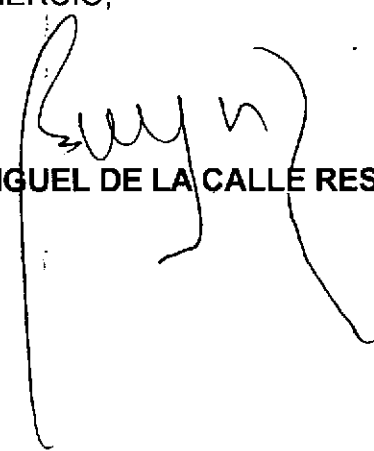
Rad. PCT/04-108760

ARTÍCULO TERCERO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución a la doctora Alicia Lloreda Ricaurte, en su calidad de apoderada de la sociedad F. HOFFMANN-LA ROCHE AG y a al doctor José Luis Reyes Villamizar, en su calidad de apoderado de la sociedad opositora TECNOQUÍMICAS S.A., o a quienes hagan sus veces, entregándoles copia de la misma y advirtiéndoles que contra ella procede el recurso de reposición, ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los **30 DIC. 2011**

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


JOSÉ MIGUEL DE LA CALLE RESTREPO

Doctora
ALICIA LLOREDA RICAURTE
Calle 72 No. 5-83. Piso 5.
Bogotá D.C.

Doctor
JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR
Carrera 17 No. 88-23. Oficina 205.
Bogotá D.C.

Elaboró: Laura Victoria Camacho C.
Revisó: Carlos Dahiel Lemus G.
Revisó: José Luis Salazar L.
Aprobó: José Luis Londoño F.