

**REPÚBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**RESOLUCIÓN N° 48739**  
*Por la cual se deniega una patente de invención*

Rad. PCT/04-095278

**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 24 de septiembre de 2004, con el número 04-095278, por el doctor Luis Felipe Castillo Gibsone, en su calidad de apoderado de EURO-CELTIQUE S.A., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "MATRIZ PARA LA LIBERACIÓN SOSTENIDA, INVARIABLE E INDEPENDIENTE DE COMPUESTOS ACTIVOS", que corresponde a la solicitud internacional PCT/EP03/03541 del 4 de abril de 2003.

**SEGUNDO:** Que efectuado el examen de forma, en cuanto a los requisitos que debe llenar la solicitud y cumplidas las exigencias legales, se ordenó publicar el extracto.

**TERCERO:** Que mediante escrito radicado en esta entidad el 30 de mayo de 2006, con el número 04-095278-00003-0000, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, el doctor José Luis Reyes Villamizar, en su calidad de apoderado de la sociedad FARMACAPSULAS S.A., presentó oposición, la cual se encontró que no cumplió con los requisitos formales previstos por la ley (Fl. 172).

**CUARTO:** 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. 1155, notificado el 1 de febrero de 2008 y Oficio No. 3554, notificado el 12 de marzo de 2010, para que se pronunciara sobre las objeciones efectuadas a la solicitud.

**QUINTO:** Que la solicitante mediante escritos radicados el 13 de junio de 2008 y el 10 de junio de 2010, atendió oportunamente los requerimientos formulados y presentó aclaraciones. Finalmente, allegó nuevo capítulo reivindicatorio, el cual se ajusta a las prescripciones establecidas en el artículo 34 de la mencionada Decisión 486.

**SEXTO:** 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

**REPÚBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**RESOLUCIÓN N° 48739**

*Por la cual se deniega una patente de invención*

Rad. PCT/04-095278

*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".*

**SEPTIMO:** Que las nuevas reivindicaciones 1 a 19, contenidas en los folios 247 a 249, carecen de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

**7.1. Objeto de la invención**

**7.1.1. Materia reivindicada**

El objeto de la presente solicitud se refiere a una formulación farmacéutica estable.

Específicamente, las reivindicaciones 1 a 13 se refieren a una formulación farmacéutica estable en almacenamiento, que comprende al menos dos compuestos en una matriz de difusión, caracterizada en que la matriz se determina, con respecto a sus características de liberación esenciales, por etilcelulosa o polímero basado en etilcelulosa y, al menos, un alcohol graso. Así mismo, se caracteriza porque los compuestos activos son liberados de la matriz de difusión sustancialmente no hinchable de manera sostenida, invariada e independiente, en donde la formulación comprende oxicodona y naloxona como compuestos farmacéuticamente activos.

El alcohol graso comprende laurilo, miristilo, estearilo, cetilestearilo, cerilo y/o alcohol cetílico, preferiblemente alcohol estearílico.

La formulación se caracteriza porque no contiene sustancias alcalinas o hinchables en agua, como derivados de ácido acrílico e hidroxialquilcelulosas. Sin embargo, sí comprende excipientes farmacéuticos comunes, tales como agentes de relleno, lubricantes, agentes de flujo y plastificantes. Los agentes de relleno se seleccionan del grupo compuesto por azúcares como sorbitol y/o manitol, sales de calcio pobremente solubles como hidrogeno-fosfato de calcio, fosfato dicálcico o fosfato de calcio y/o povidona.

La formulación comprende además estearato de magnesio, estearato de calcio y/o laureato de calcio y/o ácidos grasos como ácido esteárico como lubricante.

La formulación contiene además sílica dispersa, preferiblemente aerosil, talco, almidón de maíz, óxido de magnesio, magnesio y estearato de calcio como agente de flujo y dibutil sebacato como plastificante.

**REPÚBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**RESOLUCIÓN N° 4 8 7 3 9**  
*Por la cual se deniega una patente de invención*

Rad. PCT/04-095278

Por otra parte, las reivindicaciones 14 a 19 se refieren a un método para producir una formulación farmacéutica, caracterizado porque se aplican las operaciones de granulación, preferiblemente granulación por acumulación y/o distribución y más preferiblemente granulación por aspersión, en donde se utiliza el método de extrusión, recurriendo al uso de extrusores contrarrotativos o co-rotativos sencillos o múltiples con/sin elementos de amase y por el diámetro de la boquilla del extrusor, así como por la temperatura del aparato extrusor.

**7.1.2. Sustento descriptivo**

La invención se refiere a una formulación farmacéutica estable durante el almacenamiento, que comprende por lo menos un compuesto farmacéuticamente activo en una matriz de difusión sustancialmente no hinchable, en la que el compuesto se libera de la matriz de manera sostenida e invariable y, cuando hay varios compuestos presentes, de manera independiente. Con respecto a sus características de liberación esenciales la matriz está conformada por cantidades de etil-celulosa.

En general, las formulaciones de liberación sostenida juegan un papel central en el desarrollo de las terapias mejoradas. El objetivo de todas las preparaciones de liberación sostenida consiste en proporcionar un mayor periodo de respuesta farmacológica luego de la administración del activo, que por lo general se experimenta luego de la administración de formas de dosificación rápida.

Los aditivos que por lo general se utilizan para hacer preparaciones farmacéuticas de liberación sostenida, frecuentemente causan problemas respecto de la estabilidad de la preparación, luego de un periodo de almacenamiento prolongado. Y como los analgésicos opioides de aplicación a largo plazo, tales como la oxicodona, pueden acompañar el desarrollo de efectos colaterales como opresión en el pecho y constipación, es necesario el tratamiento concomitante con antagonistas opioides que contrarresten dichos efectos. Las preparaciones combinan los efectos sinérgicos positivos de los diferentes compuestos activos con la liberación duradera y el periodo de efectividad correspondiente incrementados.

**7.2. Determinación del estado de la técnica**

**7.2.1. Fecha determinante para el análisis comparativo**

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 5 de abril de 2002, que corresponde a la fecha de las prioridades invocadas respecto de las solicitudes DE

**REPÚBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**RESOLUCIÓN N° 4 8 7 3 9**  
*Por la cual se deniega una patente de invención*

Rad. PCT/04-095278

No. 102 15 131.8 y 102 15 067.2.

La fecha de las prioridades fue tomada en cuenta para el estudio de patentabilidad, según obra a folio 252 del expediente en estudio.

**7.2.2. Documentos del estado de la técnica**

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  | WO9932119 | "Opioid agonist/antagonist combinations"                                                                                                | 1999-07-01           |
| D2  | WO9932120 | "A method of preventing abuse of opiod dosage forms"                                                                                    | 1999-07-01           |
| D3  | US3950508 | "Process for obtaining pharmaceutical sustained releases"                                                                               | 1976-04-13           |
| D4  | US5478577 | "Method of treating pain by administering 24 hour oral opioide formulations exhibiting rapid rate of initial rise of plasma drug level" | 1995-12-26           |

**7.3. Nivel inventivo**

Según lo dispuesto en el artículo 18 de la misma Decisión 486 "[s]e 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".

**REPÚBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**RESOLUCIÓN N° 4 8 7 3 9**

*Por la cual se deniega una patente de invención*

Rad. PCT/04-095278

El Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina recientemente ha dicho sobre éste 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.*

*(...)*

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

*Este Tribunal, al respecto, manifiesta que 'Tal y como lo establece Gómez Segade (...) el inventor debe reunir los méritos que le permitan atribuirse una patente, sólo si la invención fruto de su investigación y desarrollo creativo constituye 'un salto cualitativo en la elaboración de la regla técnica', actividad intelectual mínima que le permitirá que su invención no sea evidente (no obvia) del estado de la técnica. Es decir, que con el requisito del nivel inventivo, lo que se pretende es dotar al examinador técnico de un elemento que le permita afirmar o no si a la invención objeto de estudio no se habría podido llegar a partir de los conocimientos técnicos que existían en ese momento dentro del estado de la técnica (...)' <sup>1n2</sup>.*

<sup>1</sup> Proceso 13-IP-2004, sentencia de 31 de marzo del 2004. Caso: solicitud de patente "TRIHIDRATO DE (2R,3S)-3-TERT- BUTOXYCARBONILAMINO-2-HIDROXI-3-FENILPROPIONATO DE 4-ACETOXI-2-BEZOILOXI-5B, 20-EPOXI-1, 7B, 10B-TRIHIDROXI-9-OXO-TAX-11-EN-13-ILO". TRIBUNAL DE JUSTICIA DE LA COMUNIDAD ANDINA.

<sup>2</sup> Proceso 13-IP-2010  
Página 5 de 17

**REPÚBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**RESOLUCIÓN N° 48739**  
*Por la cual se deniega una patente de invención*

Rad. PCT/04-095278

En el presente caso, el nivel inventivo del objeto reclamado se evaluó por comparación entre las características esenciales de la composición reivindicada y los elementos característicos de las anticipaciones más cercanas a la invención.

**7.3.1. Materia reivindicada**

La solicitud reivindica una formulación farmacéutica estable en almacenamiento (reivindicaciones 1 a 13) y un método para su producción (reivindicaciones 14 a 19), descritos en el numeral 7.1.1. de la presente Resolución.

**7.3.2. Estado del arte más cercano**

La anterioridad D1 revela combinaciones de agonistas y antagonistas del receptor opiode, que pueden ser formulados en sistemas de liberación modificada de tipo sostenido o controlado.

La forma de dosificación puede incorporarse en un sistema de liberación sostenida, cuyo núcleo portador se encuentra asociado a una matriz, la cual contiene un agonista del receptor opiode y un antagonista del receptor opiode. El analgésico opiode es hidrocodona en cantidades de 8 a 50 mg o puede ser oxidocona, hidromorfona o tramadol. El antagonista opiode se selecciona entre el grupo que consiste en naltrexona, naloxona, nalmefona, entre otros.

Se especifica además, que materiales celulósicos de tipo polimérico, como las alquil-celulosas que presentan características hidrófobas, pueden estar presentes recubriendo las matrices. En particular, se utilizan dispersiones acuosas de etilcelulosa en asociación con agentes plastificantes como dibutil-sebacato y un agente estabilizante como ácido oleico.

En dicha anterioridad, se divulga que las matrices de liberación sostenida, fabricadas por el método de extrusión, se pueden fabricar a partir de materiales cerosos (de tipo hidrofóbico), a las que se incorpora el principio activo y se agrega, de manera adicional, una sustancia como etilcelulosa o un polímero acrílico insoluble en agua. Los materiales hidrofóbicos pueden ser ceras naturales o sintéticas y alcoholes grasos, tal es el caso del alcohol láurico, mirístico, estearílico, cetílico o preferiblemente alcohol cetoestearílico (Fl. 180).

En esta publicación también se hace referencia a la necesidad de crear formulaciones de liberación controlada que permitan la distribución del activo en una zona específica del tracto gastrointestinal, dado que su funcionamiento es dependiente del pH.

**REPÚBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**RESOLUCIÓN N° 4 8 7 3 9**  
*Por la cual se deniega una patente de invención*

Rad. PCT/04-095278

Adicionalmente, la anterioridad D1 divulga un método para preparar las formulaciones, que consiste en:

- i) Formar los gránulos que contienen una hidroxi-alquil-celulosa y el agente opioide.
- ii) Mezclar la hidroxi-alquil-celulosa con un alcohol alifático que presenta una cadena carbonada de 12 a 36 átomos; y,
- iii) opcionalmente, comprimir los gránulos.

Los gránulos se forman por granulación húmeda con una hidroxi-alquil-celulosa y, para efectos de su esferonización, se adiciona celulosa microcristalina. Dichos gránulos pueden contener aglutinantes y polímeros insolubles como etil-celulosa. Para garantizar la formación de sistemas de liberación modificada se incluyen materiales hidrófobos como ceras en mezcla con alcoholes grasos o goma laca shellac o zeina.

La anterioridad D2 revela sistemas de liberación controlada mediante matrices que contienen agentes opioides de tipo analgésico y, de manera opcional, agentes inhibidores de ciclooxigenasa COX<sub>2</sub>. Las matrices incorporan materiales de tipo hidrofílico y/o hidrofóbico como gomas, éteres de celulosa, resinas acrílicas, derivados de proteína, entre otros. Materiales digeribles de cadena larga como ácidos grasos, alcoholes grasos, ésteres de glicerol de ácidos grasos, aceites vegetales y minerales, ceras, alcohol esterarílico y polialquil-glicoles. Dentro de los materiales poliméricos se prefiere los polímeros acrílicos, los éteres de celulosa como hidroxialquilcelulosas y carboxialquil celulosas.

Las esferas o matrices de extrusión pueden contener material insoluble de tipo polimérico, dentro de los que se encuentran etil-celulosa y pueden incorporar ceras termoplásticas.

El documento D3 hace referencia a formulaciones de liberación modificada compuestas por talco, etil celulosa y estearato de magnesio como lubricante. En particular, el ejemplo 2 de este antecedente menciona formulaciones de liberación sostenida que contienen butobarbital en unidades tipo tableta, fabricadas a partir de etil-celulosa y talco.

La anterioridad D4 enseña sistemas de liberación sostenida, fabricados a partir de etil-celulosa y un alcohol alifático, cuya cadena carbonada se encuentra entre C<sub>12</sub> y C<sub>36</sub> átomos, en las que se pueden agregar otros excipientes farmacéuticamente aceptables, como es el caso de diluyentes, lubricante, aglutinantes, mejoradores de la granulación, colorantes y flavor.

**REPÚBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**RESOLUCIÓN N° 48739**  
*Por la cual se deniega una patente de invención*

Rad. PCT/04-095278

Los sistemas revelados en la publicación D4 permiten administrar analgésicos opioides por periodos prolongados que alcanzan incluso las 24 horas, dentro de los que se encuentra el agente activo oxicodona.

**7.3.3. Análisis de las diferencias técnicas**

Para el presente análisis, cabe observar a continuación una tabla que compara las características técnicas de la solicitud en estudio y de los antecedentes:

| <b>Materia Reivindicada</b>                                                                               | <b>Antecedente D1 (WO9932119)</b>                                                                                                                                                                                                             | <b>Antecedente D2 (WO9932120)</b>                                                                                                                | <b>Antecedente D3 (US3950508)</b>                                                                               | <b>Anterioridad D4 (US5478577)</b>                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Formulación farmacéutica que comprende:                                                                   | Formulación farmacéutica de liberación sostenida que comprende:                                                                                                                                                                               | Combinación de un agonista opioide y de un antagonista opioide que pueden administrarse mediante:                                                | Composiciones de liberación sostenida que comprenden:                                                           | Formulaciones de liberación sostenida por 24 horas que comprenden:                                                                                                                                                |
| Una matriz de liberación sostenida y no hinchable compuesta por etilcelulosa y al menos un alcohol graso. | Matrices cerosas de liberación sostenida fabricadas de etilcelulosa o un polímero acrílico acuoin soluble ó matrices de hidroxil-aquil-celulosa con al menos un alcohol alifático de cadena larga C <sub>12</sub> -C <sub>36</sub> (Fl. 180). | Matrices compuestas por materiales hidrofílicos y/o hidrofóbicos como éteres de celulosa y un alcohol digerible de tipo graso y de cadena larga. | Matrices compuestas por una sustancia organosoluble como etil-celulosa y un solvente como alcohol isopropílico. | Matrices de liberación sostenida fabricadas de una alquil-celulosa como etil-celulosa y un alcohol alifático con cadena carbonada entre C <sub>12</sub> y C <sub>36</sub> u opcionalmente un polialquilen-glicol. |
| Principios activos: Oxicodona y Naloxona                                                                  | Agonista opioide como Naloxona y Antagonista opioide como Oxicodona.                                                                                                                                                                          | Hidrocodona y naltrexona                                                                                                                         | Butobarbital (Fl. 223).                                                                                         | Un analgésico opioide como Oxicodona (Fl. 227).                                                                                                                                                                   |

**Tabla 1. Comparación técnica**

**REPÚBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**RESOLUCIÓN N° 4 8 7 3 9**  
*Por la cual se deniega una patente de invención*

Rad. PCT/04-095278

De esta manera, se observa que, con respecto al documento D1, la diferencia radica en que las matrices utilizadas allí son de tipo ceroso e incluyen etilcelulosa como excipiente adicional, mientras que en el caso de las matrices reivindicadas se incorpora un alcohol graso con etilcelulosa, para dar forma a las matrices de liberación sostenida.

La misma publicación D1 presenta otra modalidad de matrices, en las que se incorporan materiales celulósicos de tipo hidroxil alquil-celulosa con un alcohol graso. Sin embargo, la diferencia con respecto a esta alternativa radica en el hecho de que las formulaciones reivindicadas no incorporan materiales hidratables y, por ende, hinchables.

Respecto al documento D2, la diferencia radica en que los principios activos combinados no son naloxona y oxicodona sino naltrexona e hidrocodona.

Con relación a la anterioridad D3, la diferencia consiste en que las formulaciones allí reveladas no corresponden a la combinación farmacológica oxicodona y naloxona, sino a una única sustancia con actividad como butobarbital y, por otra parte, el alcohol utilizado en la formulación es de cadena corta y corresponde a alcohol isopropílico.

Respecto al documento D4, la diferencia radica en que las formulaciones allí reveladas no incorporan una combinación farmacológica sino sólo el agente activo oxicodona.

**7.3.4. Del problema técnico objetivo y del efecto técnico inesperado**

De acuerdo con el capítulo descriptivo de la solicitud, en el estado de la técnica existía la necesidad de diseñar una formulación farmacéutica estable durante el almacenamiento, que comprendiera una matriz de difusión sustancialmente no hinchable, en la que el compuesto se liberara de la matriz de manera sostenida e invariable, toda vez que el efecto prolongado en la liberación de los activos redundaba en una actividad más duradera de los compuestos activos, con las ventajas que esta situación conlleva, que no se logra con las preparaciones de liberación inmediata y de acción a corto plazo.

Así, el uso de preparaciones farmacéuticas de liberación sostenida, para el caso de los pacientes epilépticos, permite que sea posible la prevención de los ataques nocturnos mediante la administración de la combinación farmacológica: oxicodona – naloxona.

**REPÚBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**RESOLUCIÓN N° 4 8 7 3 9**

*Por la cual se deniega una patente de invención*

Rad. PCT/04-095278

Otro objetivo de la invención corresponde al diseño de una fórmula de liberación sostenida que permita la liberación de los dos principios activos, sin que se produzca interferencia en sus perfiles farmacocinéticos por interacción entre los fármacos. Para ello, el sistema de matrices diseñado permite que los compuestos se liberen de la preparación de manera independiente y sostenida. Esto se logra consiguiendo que la matriz de difusión no se hinche sustancialmente.

Al respecto, es preciso señalar que mediante la evaluación de los elementos característicos del objeto reclamado, es posible concluir que existen, en virtud de las enseñanzas del estado del arte más cercano, mínimas diferencias técnicas entre las enseñanzas del documento D1 y el objeto reclamado. Dichas diferencias consisten en la incorporación de materiales cerosos al interior de la matriz por alcoholes grasos (Fl. 180).

Así las cosas, no existe evidencia técnica que demuestre diferencias significativas en términos del efecto técnico causado por la incorporación o no de un alcohol graso con respecto a un material ceroso, toda vez que uno y otro conservan las características de lipofilicidad requeridas para evitar que se generen efectos adversos originados en una eventual sobredosificación del paciente, producto de la hidratación e hinchamiento de los excipientes que forman las matrices y solubilización excesiva e inoportuna de los principios activos.

No obstante la diferencia indicada, al combinar las enseñanzas del documento D1 con las reveladas por el documento D2, era posible llegar a una solución, como la propuesta por la solicitante, mediante el diseño farmacéutico de un sistema que no incorpore materiales hidrosolubles, ya que en D2 se recurre a la utilización de materiales hidrofóbicos como alcoholes grasos y ácidos grasos, eliminando de esta manera la posibilidad de incluir en el mismo sistema sustancias alcalinas susceptibles de hinchamiento por absorción de agua del medio acuoso, como es el caso de las hidroxí-alkil-celulosas.

Adicional a lo anterior, existe evidencia técnica de la aplicación del sistema tipo unidad matricial, compuesta por un alcohol graso y etil-celulosa, para conseguir la liberación sostenida de otros principios activos, como es el caso de butobarbital, tal y como se menciona en la anterioridad D3. Por otra parte, el documento D4 establece la composición exacta del sistema, pero aplicada exclusivamente al principio activo oxicodona.

De esta manera, la solución que aporta la solicitante para reducir los problemas de administración, asociados a sobredosificación con agonistas y antagonistas opioides y la interacción entre los perfiles farmacocinéticos, ya había sido resuelta mediante el diseño de matrices de liberación sostenida, tal y como se evidencia a

**REPÚBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**RESOLUCIÓN N° 48739**

*Por la cual se deniega una patente de invención*

Rad. PCT/04-095278

partir de la lectura conjunta de los documentos D1 y D4, por lo que existía evidencia suficiente sobre la forma como se resuelve el problema técnico asociado a la conservación de los perfiles de liberación de dos principios activos en un mismo sistema, eliminando las desventajas asociadas a la solubilización inoportuna de cantidades superiores de los activos y el consiguiente efecto tóxico causado por sobredosificación.

Así las cosas, una persona normalmente versada en ciencias farmacéuticas contaba con información suficiente para derivar las características de la formulación reivindicada, toda vez que al combinar las enseñanzas de la publicación D1 con cualquiera de los antecedentes D2, D3 o D4, era posible anticipar que un vehículo compuesto por materiales hidrofóbicos, como un alcohol graso y etil-celulosa, permitía liberar de manera sostenida un agente farmacológicamente activo o una combinación de sustancias.

Respecto al método para fabricar las composiciones farmacéuticas, es preciso señalar que el documento D1 establece la posibilidad de formular sistemas de liberación que contengan excipientes tipo hidroxí-alquil-celulosa en combinación con un alcohol alifático de cadena larga. En especial, dicha publicación indica que es posible obtener matrices de liberación sostenida por el método de extrusión, tal y como se establece en las reivindicaciones 14 a 19 del capítulo reivindicatorio de la presente solicitud.

En consecuencia, la materia reivindicada carece de nivel inventivo, razón por la cual no cumple con lo dispuesto en el artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

#### **7.4. Sobre la respuesta de la solicitante**

Con relación a los argumentos de la solicitante, allegados con motivo de la notificación de fondo, se determinó que:

La solicitante argumentó que *"la lista de las características que se incluyen en la reivindicación independiente 1 son:*

- 1. Una formulación farmacéutica estable durante su almacenamiento.*
- 2. Que comprende una matriz de difusión sustancialmente no hinchable.*
- 3. La matriz comprende etilcelulosa o un polímero basado en etilcelulosa y al menos un alcohol graso.*
- 4. Dichas al menos dos sustancias son esenciales para las características de liberación.*
- 5. Se sostiene la liberación de agentes activos de la matriz.*
- 6. La liberación de agentes activos de la matriz es invariante.*

**REPÚBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**RESOLUCIÓN N° 4 8 7 3 9**  
*Por la cual se deniega una patente de invención*

Rad. PCT/04-095278

7. *La liberación de agentes activos de la matriz es independiente.*
8. *La formulación comprende como agentes activos el agonista opioide oxicodona y el antagonista opioide naloxona.*

*Ninguna de las anteriores características debe ser omitida de un análisis técnico que el Examinador parece hacer en la Tabla 1. De este modo el examinador no menciona en su análisis las características en los puntos 1, 4, 6 y 7 anteriores".*

Frente a los elementos señalados en los puntos 6 y 7 la solicitante agregó lo siguiente: *"una liberación invariante significa que el porcentaje de la cantidad absoluta de cada una de oxicodona y naloxona liberada por tiempo de unidad no cambia sustancialmente (por Ej: hasta  $\pm 20\%$  de desvió (sic) de un valor promedio) si se cambian las cantidades absolutas. (...) De este modo, un médico que administre este tipo de dosificación puede estar seguro que oxicodona y naloxona estarán disponibles al cuerpo humano a la misma fracción relativa para diferentes intensidades de dosis"* (Fls. 240 y 241).

En consideración a la manera como se redacta la reivindicación independiente 1, es claro que si bien la estabilidad constituye una propiedad intrínseca de la materia reivindicada, no corresponde a un elemento novedoso e inventivo asociado al contenido de dicha materia, toda vez que se incorpora dentro del preámbulo de la reivindicación, es decir, no se incluye como elemento caracterizante o novedoso en la reivindicación, lo que indica claramente que corresponde al estado del arte. Es preciso señalar, que esta situación ya se había comunicado a la solicitante mediante Oficio No. 3554 de 2010, cuando se le indicó que la estabilidad constituía una propiedad de la formulación (Fl. 231).

Ahora bien, en lo que respecta a los excipientes de la formulación etilcelulosa y al menos un alcohol graso, se debe señalar que la anterioridad D1 contempla la combinación de etilcelulosa con al menos un alcohol alifático de cadena larga (C<sub>12</sub>-C<sub>36</sub>) y, la Tabla 1, contenida en el Oficio No. 3554 de 2010, claramente lo evidencia, razón por la cual el argumento señalado por la solicitante, en cuanto a que estos elementos fueron omitidos del examen de nivel inventivo, no es procedente. Adicional a lo anterior, es del caso remitir a la solicitante al contenido de la publicación D1, particularmente al folio 180, líneas 10 y 11 y al folio 181, cláusula 7, en donde se divulga el proceso de preparación de matrices de liberación controlada de un agonista opioide como oxicodona y un antagonista opioide como naloxona.

Frente a la invariabilidad e independencia en la liberación de los agentes activos, señaladas en los puntos 6 y 7, e ilustradas por la solicitante al indicar que al conservar la proporción en las dosis, cualquier modificación en la cantidad de dosis administrada no produce un efecto significativo en términos de

**REPÚBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**RESOLUCIÓN N° 4.972.9**  
*Por la cual se deniega una patente de invención*

Rad. PCT/04-095278

biodisponibilidad, ya que los compuestos se encuentran disponibles en el cuerpo a la misma fracción relativa para diferentes intensidades de dosis, es preciso remitir a la solicitante al contenido de los resultados que se divulgan en la publicación D3, en lo que concierne a los estudios realizados en el año de 1984 para determinar la respuesta analgésica de la combinación oxicodona/naloxona, cuando fue administrada en ratas y, mediante el parámetro ED100, se determinó la dosis que produce un incremento del 100% en la respuesta analgésica individual.

Según este estudio, la dosis de naloxona administrada en combinación con oxicodona no afecta la actividad analgésica del compuesto oxicodona. A esta conclusión se llegó una vez se aplicó la metodología D'Amour & Smith publicada en J. Pharmacol. Exp. Therap, 72:74, (1941) en ratas. Otro ensayo realizado sobre ratones permitió corroborar que la dosis de naloxona administrada en combinación con oxicodona no afecta la actividad analgésica de oxicodona, por lo que es posible reducir la dosis requerida de oxicodona y de esta manera disminuir el potencial abuso en la cantidad de analgésico administrado.

Según el documento D3 es posible administrar la combinación en proporciones que van desde 2,5 a 5 partes de oxicodona por 1 parte de naloxona, siempre que la cantidad de naloxona administrada oscile entre 1 a 3mg, así las cosas, si se conserva constante la proporción de los elementos combinados, tal como lo divulga el documento D3, es posible que pueda variar la cantidad de dosis administrada. Sin embargo, esta conclusión encuentra un límite en la ventana terapéutica de los compuestos.

Por consiguiente, la solución técnica propuesta por la solicitud fue anticipada por el documento D3, tal como se plasma en los ejemplos 3 y 4 de dicho documento (Fls. 190 y 191), por lo que evidentemente este hallazgo constituye un parámetro farmacocinético del estado de la técnica relacionado con la combinación oxicodona/naloxona, razón por la cual la asociación farmacológica carece de nivel inventivo.

La solicitante afirmó que *"[t]ambién la reivindicación indica que la etilcelulosa (o un polímero basado en ella) y al menos un ácido graso son los compuestos esenciales para las características de la liberación. Claramente, esto significa que no pueden estar presentes otros compuestos que influyencien la liberación, que tengan una influencia esencial en la liberación (por ej: cantidades relevantes de resinas acrílicas o similares)"* (Fl. 241).

La anterioridad D1 divulga que para facilitar la preparación de fórmulas de liberación controlada para administración oral, se puede emplear la siguiente metodología que comprende:

**REPÚBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**RESOLUCIÓN N° 4 8 7 3 9**  
*Por la cual se deniega una patente de invención*

Rad. PCT/04-095278

- a) Formar gránulos que comprenden al menos una hidroxialquilcelulosa soluble en agua en combinación con un agente opioide o sus sales.
- b) Mezclar los gránulos que contienen una hidroxialquilcelulosa con al menos un alcohol alifático de cadena carbonada que oscila entre C<sub>12</sub>-C<sub>36</sub>.
- c) Opcionalmente comprimir los gránulos (Fl. 180).

Para fabricar las matrices de liberación sostenida es posible recurrir a la técnica de extrusión mediante granulación húmeda o extrusión fusión mediante incorporación de una sustancia hidrofóbica como etilcelulosa o un polímero acrílico acuoin soluble dentro de un molde ceroso hidrofóbico. Así las cosas, en virtud de las enseñanzas del estado del arte relacionadas en D1, es posible anticipar la composición cualitativa de la fórmula, en razón a que para los sistemas de liberación sostenida y controlada de las combinaciones de un agonista opioide y un antagonista opioide ya se había seleccionado la mezcla de los excipientes etilcelulosa y alcohol graso, para la obtención de matrices, por lo que esta situación tampoco confiere actividad inventiva a la combinación. Así las cosas, una persona normalmente versada en ciencias farmacéuticas estaría capacitada para derivar los elementos característicos de la composición reivindicada, en consideración a las enseñanzas divulgadas en D1, en combinación con las enseñanzas reveladas en cualquiera de los documentos D2, D3 o D4.

La solicitante señaló que *"D1 no se refiere específicamente a una combinación de oxycodona y naloxona. (...) De hecho, tal parece que D1 se refiere a formas de dosificación de liberación sostenida. Sin embargo, en D1 no se divulgan perfiles de liberación (ni tablas ni figuras de la liberación in Vitro), al contrario de la presente invención. Además D1 no sugiere para nada que la liberación deba hacerse de manera independiente e invariante. (...) D1 tampoco divulga una matriz en donde etilcelulosa o un polímero basado en etilcelulosa y al menos un alcohol graso son los compuestos esenciales de la matriz que influyen la liberación. D1 parece divulgar varias formas de dosificación de liberación sostenida, en su mayoría para formas de dosificación que comprenden un recubrimiento de liberación sostenida"* (Fl. 242).

Al respecto, es preciso recordar que esta Entidad nunca afectó el requisito de novedad en virtud de las enseñanzas de la publicación D1, por el contrario, en dos oportunidades esta Entidad señaló claramente que, en razón al contenido del documento D1, una persona normalmente versada en ciencias farmacéuticas estaría en capacidad de derivar los elementos característicos de la composición de liberación sostenida reclamada, al combinar las enseñanzas del documento D1 con cualquiera de los documentos D2 a D4. De esta manera, no procede el

**REPÚBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**RESOLUCIÓN N° 4 8 7 3 9**  
*Por la cual se deniega una patente de invención*

Rad. PCT/04-095278

análisis aislado e independiente de las enseñanzas del documento D1 que realiza la solicitante.

De hecho, entre la materia reivindicada y el antecedente D1 existen diferencias técnicas. Sin embargo, dichas diferencias se superan al combinarse las enseñanzas divulgadas por el documento D1 con las reveladas en cualquiera de las publicaciones citadas en el examen. Debe destacarse, que D1 divulga la combinación de excipientes: etilcelulosa/alcohol graso, porque, como ya se ha demostrado, los métodos para la fabricación de composiciones de liberación sostenida y/o controlada contemplan que para el vehículo se debe recurrir a la combinación de estas sustancias inertes (Fl. 180).

Ahora bien, se debe destacar que D1 divulga la combinación genérica de cualquier agente antagonista opiode elegido entre naltrexona, naloxona o nalmefeno con uno cualquiera de los agonistas opioides elegidos entre morfina, hidromorfina, hidrocodona, oxicodona, codeína, levorfanol, meperidina y metadona. Así, si bien el documento D1 no cita específicamente la combinación naloxona/oxicodona, sí la contempla como una opción y si sumado a este hecho se tiene en cuenta que desde 1984, según el documento D3, se combinaban efectivamente los compuestos naloxona/oxicodona para el manejo del abuso de la terapia analgésica con oxicodona, es claro que existen evidencias objetivas de su aplicación de manera combinada en la terapéutica analgésica, por lo que, a los ojos de una persona normalmente versada en ciencias farmacéuticas, la materia reivindicada resulta evidente.

La solicitante señaló que “[l]os ejemplos de D2 se dirigen a formas de dosificación que comprenden hidrocodona y naltrexona. (...) Por ello, similar a D1, no se puede encontrar una divulgación no ambigua para una forma de dosificación que comprende oxicodona y naloxona según se reclama en la presente invención” (Fl. 243).

Al respecto, cabe indicar que el examen se orientó a determinar el nivel inventivo de la composición reivindicada y, en particular, a precisar si con base en las enseñanzas de los documentos del estado de la técnica, una persona normalmente versada en ciencias farmacéuticas podría derivar la combinación de elementos técnicos reivindicada por la solicitante. Así las cosas, la combinación de las enseñanzas divulgadas por el documento D2, en el que claramente se menciona la combinación de agentes agonistas opioides con cualquier antagonista opiode, con las enseñanzas de D1, le permitiría inferir a una persona normalmente versada en la materia los elementos característicos de la composición, toda vez que en D1 se relacionan los elementos esenciales que componen el vehículo etilcelulosa/alcohol graso y se establece la posibilidad de

**REPÚBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**RESOLUCIÓN N° 4 8 7 3 9**  
*Por la cual se deniega una patente de invención*

Rad. PCT/04-095278

elegir como antagonista opioide al activo naloxona y al activo oxicodona como agonista opioide y, además, se establece la posibilidad de fabricar una matriz de liberación sostenida y, de esta manera, se suplen las diferencias que existen entre el contenido de la materia reclamada y las enseñanzas de D2.

La solicitante argumentó que *"D3 refiere etilcelulosa principalmente como un ligante (ver por ej: columna 3, líneas 11 a 19). De hecho etilcelulosa aparece en todos los ejemplos de D3, pero sin embargo, no se refiere en ninguna parte en combinación con un alcohol graso. Por ello, los ejemplos 1 a 4 describen una combinación de etilcelulosa y talco, en donde los ejemplos 5 y 6 se refieren a etilcelulosa y polivinilpirrolidona. Aparentemente, D3 menciona liberación sostenida, pero no hace ninguna mención de liberación invariante e independiente"* (Fl. 244).

A lo anterior, se reitera que el estudio de los elementos que señala el estado del arte en la publicación D3 debe ser realizado en combinación con las enseñanzas que divulga la publicación D1, porque, como bien lo ha señalado la solicitante, entre el contenido de la materia reivindicada y lo revelado por D3 existen diferencias, una de ellas radica en que no se menciona que el alcohol utilizado para fabricar las composiciones de liberación sostenido deba ser de carácter graso y altamente hidrofóbico. Sin embargo, cuando se analizan las enseñanzas de D3 junto a D1, esta diferencia se encuentra superada.

La solicitante afirmó que *"D4 únicamente tiene que ver con un agente activo en la forma de dosificación. Todos los ejemplos de D4 se refieren a formas de dosificación recubiertas de liberación sostenida. Por lo tanto, al contrario de la presente invención, aparentemente, la liberación sostenida se provee por el recubrimiento y no por una matriz"* (Fl. 245).

Al respecto, es importante señalar que la anterioridad D4 divulga la composición de los sistemas de liberación sostenida y propone claramente que en su composición se deben incluir alquilcelulosas como etil-celulosa en combinación con un alcohol graso alifático y, opcionalmente, un polialquilenglicol (Fl. 228, columna 12, líneas 42 a 49). Dicha publicación agrega, además, que es posible incorporar otros excipientes en la fórmula de liberación sostenida, como es el caso de diluyentes, lubricantes, aglutinantes, ayudantes de granulación, colorantes, flavor y mejoradores de flujo, por lo que, contrario a lo señalado por la solicitante, dicho documento no establece que la única vía para lograr la liberación sostenida de los activos sea mediante incorporación de recubrimiento sobre la formulación.

Por otra parte, es claro que en virtud de las enseñanzas de D4 y D1, una persona normalmente versada en ciencias farmacéuticas podría anticipar todos los

**REPÚBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**RESOLUCIÓN N° 48739**  
*Por la cual se deniega una patente de invención*

Rad. PCT/04-095278

elementos característicos de las composiciones reivindicadas, por lo que, en virtud de esta combinación de documentos, la materia reivindicada tampoco presenta altura inventiva.

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:**

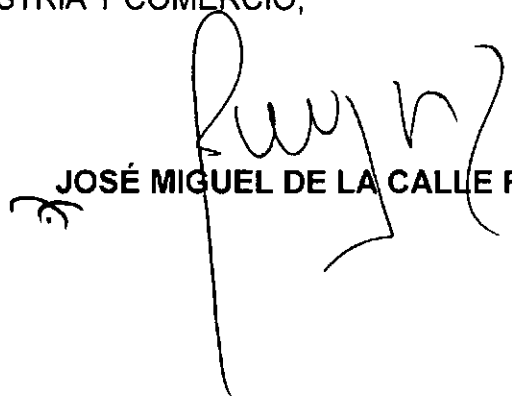
**ARTICULO PRIMERO:** Denegar la patente de invención a la creación titulada "MATRIZ PARA LA LIBERACIÓN SOSTENIDA, INVARIABLE E INDEPENDIENTE DE COMPUESTOS ACTIVOS".

**ARTICULO SEGUNDO:** Notificar personalmente el contenido de la presente resolución al doctor Luis Felipe Castillo Gibsone, en su calidad de apoderado de la sociedad EURO-CELTIQUE S.A., o a quien haga sus veces, entregándole copia de la misma y advirtiéndole 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 **15 SET. 2010**

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,

  
**JOSÉ MIGUEL DE LA CALLE RESTREPO**

Doctor  
**LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONE**  
Carrera 13 No. 37 – 43. Piso 12  
Bogotá D.C.

02067

Página 17 de 17