

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:49800

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/11-179486

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 26 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 27 de diciembre de 2011, con el N° 11-179486-00000-0000, por la(s) sociedad(es) Photocure ASA., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "COMPOSICIONES SÓLIDAS QUE COMPRENDEN ÁCIDO 5-AMINOLEVULÍNICO", que corresponde a la solicitud internacional PCT/EP2010/003531 del 11 de junio de 2010.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 648 del 16 de julio de 2012, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 2396, notificado por fijación en lista el 25 de febrero de 2014, se requirió a la solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

CUARTO: Que la solicitante mediante escrito radicado bajo el N° 11-179486-00009-0000 del 10 de julio de 2014, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó nueva(s) reivindicación(es) 1 a 12 que reemplaza(n) las originalmente presentadas, atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo. Se aceptó el nuevo capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

QUINTO: Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina *"Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial."*

SEXTO: Que las reivindicaciones 1 a 12, no cumplen con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

6.1. Objeto de la invención

El problema técnico consiste en la necesidad de desarrollar formulaciones alternativas para la administración oral de ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) y ésteres del mismo, para el diagnóstico fotodinámico de lesiones neoplásicas en la parte inferior del tracto

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:49800
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/11-179486

gastrointestinal, en particular el colon y el recto. Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una composición sólida para administración oral que comprende: (a) un ingrediente activo seleccionado de 5- ALA, un éster o una sal, (b) uno o más triglicéridos, (c) uno o más emulsificantes no iónicos, donde el producto farmacéutico comprende uno o más recubrimientos entéricos que permiten la liberación del activo por un sistema pH dependiente en el rango comprendido entre 6,5 y 7,5.

6.2. Determinación del estado de la técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 11 de junio de 2009, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de la cual se invoca prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró (encontraron) el (los) siguiente(s) documento(s) que anticipa(n) el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D2	McCarron, Paul A., et al.	Formulation and Characterization of Poly(ethyleneglycol)- based, 5- Aminolevulinic Acid-Loaded Solid- Dosage Forms Intended for Photodynamic and Photodiagnostic Methodologies in the Colorectal Region”	2007
D3	US6248363	“Solid carriers for improved delivery of active ingredients in pharmaceutical compositions”	19/junio/2001

El documento D2 divulga formulaciones que incluyen ácido 5-aminolevulínico que incluyen una base de polietilenglicol para la obtención de formas de dosificación fotodinámicas para fotodiagnóstico a nivel colo-rectal (Págs. 135 a 142).

El documento D3¹ divulga la composición de los soportes sólidos que mejoran la liberación de los ingredientes farmacéuticos, tal es el caso de agentes de diagnóstico mediante encapsulación (Resumen). Las composiciones divulgadas incluyen un soporte sólido formado por el ingrediente activo, tensioactivos hidrofílicos, tensioactivos lipofílicos y triglicéridos. La cubierta para encapsulación puede incluir al menos un tensioactivo iónico o no iónico de tipo hidrofílico (Col. 2 líneas 58 a 67).

6.3. Nivel Inventivo.

Según lo dispuesto en el artículo 18 de la Decisión 486: “Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la

¹http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20010619&CC=US&NR=6248363B1&KC=B1

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:49800
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/11-179486

materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”.

En el presente caso, los productos y composiciones reclamados en la solicitud no tienen nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 se refiere a: “Producto farmacéutico sólido para administración oral en el diagnóstico fotodinámico del cáncer, condiciones pre-cancerosas y no cancerosas en el tracto gastrointestinal inferior...” (Pág. 10 del radicado N° 11-179486-00009-0000)

La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en las reivindicaciones 1 y 8, y las reveladas en el (los) documento(s) D2 y D3 que representa(n) el estado de la técnica:

Tabla 1

Características esenciales	D2	D3
Producto farmacéutico sólido para administración oral Diagnóstico fotodinámico del Cáncer, condiciones pre-cancerosas y no cancerosas en el tracto gastrointestinal inferior caracterizado porque comprende:	Composiciones para fotodiagnóstico fotodinámico del cáncer colo-rectal	Composición de vehículos sólidos para administración de agentes de diagnóstico
(a) un ingrediente activo que es un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos: $R^2_2N-CH_2COCH_2-CH_2CO-OR^1$	5-ALA	No menciona
(b) uno o más triglicéridos que están presentes en una cantidad en el intervalo de 1 a 50% en peso basado en el peso total de los ingredientes a)más b)más c);	No menciona	Componente lipofílico tipo triglicérido (Cols. 32 a 35) Migliol 812 (Tabla 19, Ejemplo 21)
(c) uno o más emulsionantes no iónicos que están presentes en una cantidad de aproximadamente 0.5 a 50% en peso basado en el peso total del producto farmacéutico sólido;	PEG	Tensioactivos hidrofílicos formados por reacción de esterificación del PEG con ácidos grasos (Tabla 1 Cols. 11 y 12) Gelucire 44/14 (Col. 35, línea 46)
Comprende uno o más recubrimientos entéricos que comprenden polímeros aniónicos de ácido metacrílico y metacrilato y proporciona la liberación controlada por el pH del ingrediente activo en el intervalo de pH entre 6,5 y 7,5.	No menciona	Recubrimiento entérico, que comprende copolímeros de ácido metacrílico (Col. 43 líneas 37 a 41). Eudragit L-30 tiene un pH de 5.5 a 7.0, el cual es el presente en el intestino delgado (Col. 44, líneas 57 a 59)

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:49800

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/11-179486

Nivel Inventivo frente a D2 y D3

El documento D3 es considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en las reivindicaciones 1 y 8 porque divulga la composición cualitativa de los soportes sólidos que se utilizan para mejorar la liberación de los ingredientes farmacéuticos, tal es el caso de agentes de diagnóstico, mediante la técnica de encapsulación (Resumen). Las composiciones divulgadas incluyen un soporte sólido formado por el ingrediente activo, uno o más triglicéridos entre los que se incluye el migliol 812 (Tabla 19, Ejemplo 21) y como emulsionante no iónico divulga el Gelucire 44/14 (Col. 35, línea 46) los cuales son los excipientes preferidos por la solicitantes de acuerdo con los ejemplos de formulación. La cubierta para encapsulación puede incluir al menos un tensioactivo iónico o no iónico de tipo hidrofílico (Col. 2 líneas 58 a 67), y el recubrimiento entérico puede comprender Eudragit L-30 el cual tiene un pH de liberación de 5.5 a 7.0, que corresponde al presente en el intestino delgado (Col. 44, líneas 57 a 59) lo que permite la liberación del activo a partir de esta zona.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1, y la composición divulgada en el documento D3 consiste en que la solicitud especifica como activo un éster derivado de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos para diagnóstico fotodinámico del cáncer colo-rectal.

El efecto técnico que causa el diseño de una composición sólida para administración oral y específica con base en ésteres del ácido 5-aminolevulínico o sus sales, consiste en el diagnóstico y tratamiento del cáncer colo-rectal.

El problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo diseñar composiciones para administración oral de liberación pH dependiente que comprenda ésteres del ácido 5-aminolevulínico o sus sales?.

Sin embargo, el documento D2 divulga formulaciones que incluyen ácido 5-aminolevulínico que incluyen una base de polietilenglicol para la obtención de formas de dosificación fotodinámicas para fotodiagnóstico a nivel colo-rectal (Págs. 135 a 142). Del mismo modo, es de conocimiento de la persona versada en la materia que las modificaciones químicas del ALA a sus ésteres los cuales son más lipofílicos resuelven el problema de distribución del activo ALA debido a su naturaleza hidrofílica, los estudios realizados evidencian que se requiere una concentración de 13 a 18 veces menor de ésteres de ALA para lograr las intensidades de fluorescencia alcanzados con solo ALA, cuando se evaluó en tejido de colon de rata², lo cual claramente motiva la selección de estos ésteres para el desarrollo de las formulaciones diagnósticas y terapéuticas. Estos derivados de ALA tipo éster han sido estudiados para el diagnóstico de diversos tipos de cáncer como el carcinoma urotelial de vejiga³, de pulmón⁴ y en el adenocarcinoma de

2 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2363929/>

3 <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0302283807015242>

4 <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1011134499001591>

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:49800

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/11-179486

colon rectosigmoide⁵. Como se puede apreciar, las aplicaciones diagnosticas de los ésteres del ácido aminolevulínico son ampliamente conocidas para la persona versada en la materia, y al no existir información técnica que evidencie una eventual ventaja o efecto inesperado de las composiciones y productos reivindicados se considera que los mismos carecen de nivel inventivo.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia contaba con la sugerencia o motivación razonable para diseñar formulaciones para administración oral tipo sólido, compuestas por triglicéridos y emulsificantes producto de la reacción entre PEG y ácidos grasos, recubiertas con agentes que permiten la liberación del activo de diagnóstico a un pH determinado para controlar la liberación del activo, como se divulga en el documento D3, el incluir el agente de diagnóstico tipo ésteres de 5-ALA o sus sales en composiciones sólidas es evidente frente a las enseñanzas de D2 y la información disponible para el experto en la materia antes de la solicitud, por lo cual, las reivindicaciones 1 y 8 se considera obvias y sin nivel inventivo.

Puesto que las reivindicaciones 2 a 7 y 9 a 12 no presentan características adicionales, se considera que tales reivindicaciones tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo.

En respuesta a los requerimientos realizados por esta Superintendencia, la solicitante argumenta que en la reivindicación 1 el producto farmacéutico está destinado a ser limitado a su uso en la administración oral en el diagnóstico fotodinámico del cáncer, precancerosas y condiciones no cancerosas en el tracto gastrointestinal inferior, mientras que la composición sólida se define en las reivindicaciones posteriores (ahora reivindicación 9 y sus reivindicaciones dependientes).

Al respecto, esta Superintendencia se permite aclarar que el uso no se considera una característica técnica esencial de un producto por lo tanto no se considera un elemento diferenciador entre el producto farmacéutico oral y las composiciones reclamadas, por lo cual se sigue considerando que no son modalidades preferidas de la invención y son repetitivas.

En relación con el nivel inventivo de la solicitante indica que el documento D3 no aborda el mismo problema técnico como la invención. La invención, que es el objeto de las reivindicaciones adjuntas es un producto farmacéutico sólido o composición que comprende un éster de 5-ALA de Fórmula 1, que está específicamente destinado para la administración oral en los métodos para el diagnóstico fotodinámico de las condiciones en la parte inferior del sistema gastrointestinal. El producto está adaptado de forma única para dirigirlo con entrega uniforme del ingrediente activo a la totalidad del tracto intestinal inferior en una manera que permite la difusión deseada y disolución del activo en el ambiente acuoso de este sitio particular. Los efectos técnicos alcanzados por estas características, son que el producto es fácil de utilizar y fiable para el paciente en términos que el médico puede estar seguro que el paciente reciba una dosis exacta del

⁵ <http://cancerres.aacrjournals.org/content/57/8/1481.short>

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:49800

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/11-179486

fotosensibilizante activo en el sitio pretendido, es decir, sólo después de la entrada en el sistema gastrointestinal inferior. Agrega la solicitante que Para que el producto farmacéutico sea eficaz, se debe alcanzar una extensión uniforme o distribución del activo en el sitio objetivo y por lo tanto la absorción uniforme por parte de las células. Debido al ambiente acuoso del tracto gastrointestinal inferior, esto es un problema particular en el contexto de un producto graso/oleoso (por ejemplo, uno que contiene uno o más triglicéridos como se reivindica)

Al respecto, esta Oficina reitera a la solicitante que el documento D3 sí se puede considerar estado de la técnica cercano a la invención en estudio toda vez que como se explicó en el examen de patentabilidad la anterioridad divulga la composición cualitativa de los soportes sólidos que se utilizan para mejorar la liberación de los ingredientes farmacéuticos, tal es el caso de agentes de diagnóstico, mediante la técnica de encapsulación (Resumen). Las composiciones divulgadas incluyen un soporte sólido formado por el ingrediente activo, uno o más triglicéridos entre los que se incluye el miglitol 812 (Tabla 19, Ejemplo 21) y como emulsionante no iónico divulga el Gelucire 44/14 (Col. 35, línea 46) los cuales son los excipientes preferidos por la solicitantes de acuerdo con los ejemplos de formulación. La cubierta para encapsulación puede incluir al menos un tensioactivo iónico o no iónico de tipo hidrofílico (Col. 2 líneas 58 a 67), y el recubrimiento entérico puede comprender Eudragit L-30 el cual tiene un pH de liberación de 5.5 a 7.0, que corresponde al presente en el intestino delgado (Col. 44, líneas 57 a 59) lo que permite la liberación del activo en esta zona. Ahora bien, los excipientes preferidos por la solicitante según el ejemplo 1 de la descripción, están comprendidos en la divulgación de D3. Si bien la anterioridad no da a conocer como agente diagnóstico los ésteres del ácido 5-aminolevulínico la selección de estos agentes para ser administrados mediante las formulaciones sugeridas en D3 estaría plenamente motivada por las enseñanzas contenidas en el documento D2 que da a conocer la utilidad de formas de dosificación sólidas que comprenden ALA en fotodiagnóstico colo-rectal, lo anterior sumado a los conocimientos disponibles para la persona versada en la materia lo direccionarían a utilizar ésteres de ALA ya que era conocido al momento de la solicitud que las modificaciones químicas del ALA a sus ésteres los cuales son más lipofílicos resuelven el problema de distribución del activo ALA debido a su naturaleza hidrofílica, los estudios realizados evidencian que se requiere una concentración de 13 a 18 veces menor de ésteres de ALA para lograr las intensidades de fluorescencia alcanzados con solo ALA, cuando se evaluó en tejido de colon de rata, lo cual claramente motiva la selección de estos ésteres para el desarrollo de las formulaciones diagnósticas y terapéuticas. Estos derivados de ALA tipo éster han sido ampliamente estudiados para el diagnóstico de diversos tipos de cáncer como el carcinoma urotelial de vejiga, de pulmón y en el adenocarcinoma de colon rectosigmoide. En consecuencia, ya eran conocidas las aplicaciones diagnosticas de los ésteres del ácido 5-aminolevulínico como alternativas ventajosas frente al ALA no modificado.

En cuanto a los efectos técnicos de la composición enunciado por la solicite es importante señalar que la descripción carece de información que permita evidenciar una mayor facilidad de uso, mayor seguridad al paciente y exactitud en la dosis. Los

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:49800

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/11-179486

resultados presentados por la solicitante en la prueba de disolución de HAL (ejemplo 2), no son sorprendentes o inesperados ya que D3 enseña que el Eudragit L-30 ejerce una liberación a pH entre 5.0 y 7.0 el cual es el pH del intestino (Col. 44, líneas 57 a 59), por lo cual se considera que la formulación consiste en la aplicación de una tecnología conocida.

En relación con la extensión uniforme del activo en el sitio objetivo para una absorción uniforme, se reitera a la solicitante que este resultado es de esperarse ya que era conocido que las modificaciones químicas del ALA a sus ésteres los cuales son más lipofílicos resuelven el problema de distribución del activo ALA debido a su naturaleza hidrofílica, los estudios realizados evidencian que se requiere una concentración de 13 a 18 veces menos de ésteres de ALA para lograr las intensidades de fluorescencia alcanzados con solo ALA, cuando se evaluó en tejido de colon de rata⁶, por lo cual los resultados presentados por la solicitante en el ensayo de liberación de HAL HCl in vivo (Ejemplo 3) no son inesperados a la luz de la información contenida en el estado de la técnica que proveía la solución a la uniformidad en la distribución del activo sustituyendo el ALA por sus ésteres.

SÉPTIMO: Que de acuerdo con la modificación presentada por la sociedad solicitante, y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, se modifica el título de la invención el cual quedará de la siguiente manera: "COMPOSICIONES PARA ADMINISTRACIÓN ORAL QUE PROPORCIONAN UNA LIBERACIÓN CONTROLADA PH DEPENDIENTE DE UN ÉSTER DE 5-ALA".

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,

⁶ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2363929/>

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:49800

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/11-179486

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada “COMPOSICIONES PARA ADMINISTRACIÓN ORAL QUE PROPORCIONAN UNA LIBERACIÓN CONTROLADA PH DEPENDIENTE DE UN ÉSTER DE 5-ALA”.

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a la(s) sociedad(es) Photocure ASA., advirtiéndole(s) 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 cinco (5) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 22 Ago 2014

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor(a)

JUAN CARLOS URIBE RESTREPO, tum@tumnet.com

Elaboró: Emilse Cano Urrego
Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Roza
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez
Aprobó: José Luis Londoño Fernández