

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 79 3 3 1

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/05-074968

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

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

CONSIDERANDO

PRIMERO: Que mediante escrito radicado ante esta Superintendencia el 29 de julio de 2005, con el No. 05 - 074968, por el doctor Emilio Ferrero, en su calidad de apoderado de la sociedad HELSINN HEALTHCARE SA., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "FORMULACIONES FARMACÉUTICAS LÍQUIDAS DE PALONOSETRÓN", que corresponde a la solicitud internacional PCT/EP2004/000888 del 30 de enero de 2004.

SEGUNDO: Que una vez efectuado el examen de forma, en cuanto 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 sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: 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 Oficios Nos. 4502 y 11264, notificados el 17 de abril de 2009 y 3 de septiembre de 2010, respectivamente, para que se pronunciara sobre las objeciones realizadas a la solicitud.

CUARTO: Que la solicitante, mediante escritos radicados el 27 de agosto de 2009 y el 7 de enero de 2011, atendió de forma oportuna los requerimientos efectuados a la solicitud y presentó aclaraciones. De igual forma, mediante escrito del 29 de noviembre de 2010 se presentó sustitución de poder a la doctora Luz Clemencia de Páez la cual se encontró que reunía los requisitos legales. Finalmente, con la respuesta del 7 de enero de 2011, se allegó nuevo capítulo reivindicatorio (Fl. 235), el cual se ajustó a las prescripciones establecidas en el artículo 34 de la mencionada Decisión 486.

QUINTO: 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".

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 79331
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/05-074968

SEXTO: Que las nuevas reivindicaciones 1 a 6, contenidas en el folio 235, no cumplen con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

6.1. Objeto de la invención

El objeto de la presente solicitud consiste en suministrar una formulación de clorhidrato de palonosetrón con estabilidad farmacéutica creciente.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar una formulación estable de palonosetrón que pueda ser guardada por periodos prolongados.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una composición que comprende palonosetrón, manitol, un amortiguador citrato a un pH de 4 a 6 y un agente quelante tal como EDTA.

6.2. Determinación del estado de la técnica

6.2.1. Fecha determinante para el análisis comparativo

La fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es el 30 de enero del 2003, que corresponde a la solicitud estadounidense No. 60/444,351.

La fecha de prioridad fue tomada en cuenta para el examen de patentabilidad, según obra a folio 283 del expediente en estudio.

6.2.2. 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	US5202333	Tricyclic 5-HT.sub.3 receptor antagonists	13 – 04 – 1993

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 79331

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/05-074968

D5	Modern Pharmaceutics, fourth edition, cap 12. Boylan and Nail, pág. 388 a 391	Parenteral products	2002
-----------	---	---------------------	------

6.2.3 Información derivada de los antecedentes

El documento US5202333 (en adelante D1) enseña una solución para inyección que comprende palonosetrón clorhidrato (Fl. 64, compuesto reivindicación 32 en una concentración de (10-100mg/mL), un portador farmacéuticamente aceptable (dextrosa monohidrato) y un agente quelante o buffer (ácido cítrico monohidrato) (ejemplo 13, columna 29, formulación intravenosa; Fl. 61).

El documento Modern Pharmaceutics, fourth edition, cap. 12. Boylan and Nail (en adelante D5) enseña que dentro de las formulaciones para administración parenteral se utilizan agentes quelantes (como el EDTA que reducen las reacciones de degradación inducidas por la presencia de iones metálicos), buffers (pág. 389; Fl. 211,) como el citrato los cuales sirven para regular el pH, incrementar la estabilidad química de una solución y mantenerla) y el manitol, el cual, es conocido como un agente de ajuste de la tonicidad o de carga (pág. 389; Fl. 211).

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 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 recientemente ha dicho sobre este requisito, lo siguiente:

"[...] 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

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 79 3 3 1
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/05-074968

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: '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 permitirá que su invención no sea evidente (no obvia) del estado de la técnica. (...).'"¹

De acuerdo a lo mencionado, esta Oficina determina que la materia reivindicada carece de nivel inventivo, como quiera que para el técnico de nivel medio versado en la materia la obtención de la misma es obvia a partir del conocimiento brindado por las anterioridades D1 y D5.

En efecto, realizando una comparación de las características técnicas esenciales de la materia reivindicada frente a las del estado de la técnica se obtiene la siguiente tabla comparativa:

SOLICITUD		D1	D5
Una composición farmacéutica que comprende		Una composición farmacéutica que comprende	Composiciones farmacéuticas que comprenden
Ingrediente activo	0,03 a 0.2 mg/mL de palonosetron o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo	10-100mg/ml de palonosetron clorhidrato, sugiere las concentraciones de 0.03 a 0.2 mg/mL.	Aplicable para ingredientes activos que se administran por vía parenteral
Agente isotonzante	manitol	Dextrosa monohidrato.	Manitol
Agente quelante	EDTA		EDTA
Amortiguador	Citrato (Acido cítrico, citrato de sodio)	Acido cítrico monohidrato	Citrato.
pH	4 a 6	No se especifica	No se especifica

¹ Proceso 095-IP-2010.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN Nº 79331

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/05-074968

Teniendo en cuenta la anterior comparación, se concluye que la diferencia entre la solicitud en estudio y la anterioridad D1 radica en la cantidad de palonosetrón en la formulación, en el portador farmacéuticamente aceptable (o agente isotonzante manitol), el agente quelante (EDTA) y que el pH se ajusta con un amortiguador de citrato a un pH de 4 a 6. El efecto técnico que logra esta diferencia es proporcionar una formulación de palonosetrón que sea más estable a bajas concentraciones.

Así mismo, D1 enseña que en general, dependiendo de la ruta de administración, la cantidad de los compuestos de fórmula I en la formulación es de 0.000001% a 10% en peso (columna 12, líneas 65-67; Fl. 52), es decir, teniendo en cuenta que el 100% es 100 mL, entonces en 1 mL (1000mg) el equivalente de 0.03mg/mL es 0.00003% y de esta manera, una concentración de 0.05mg/mL equivaldría a 0.00005% y una concentración de 0.2 mg/mL equivaldría a 0.0002% en peso.

Por su parte, D5 enseña que dentro de las formulaciones para administración parenteral se utilizan agentes quelantes (como el EDTA), los cuales reducen las reacciones de degradación inducidas por la presencia de iones metálicos (pág. 389; Fl. 211 y pág. 391, chelating agents; Fl. 213), buffers (como el citrato los cuales sirven para regular el pH, incrementar la estabilidad química de una solución y mantenerla, pág. 390; Fl. 212) y el manitol, el cual es conocido como un agente de ajuste de la tonicidad o de carga.

En este orden de ideas, el técnico de nivel medio versado en la materia, teniendo en cuenta los documentos D1 y D5 y aplicando sus conocimientos sobre la velocidad de auto-oxidación de un reactivo (en este caso un compuesto), la cual, es proporcional a su concentración, tal como lo establece la bibliografía básica utilizada por el experto medio², se encontraba en capacidad de inferir la materia que se reivindica en la actual solicitud y, por lo tanto, no se ajusta al requisito contenido en el artículo 18 de la Decisión 486, es decir, no posee altura inventiva.

6.4. 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:

² Won et al (1995), Photolytic and oxidative degradation of an antiemetic agent, RG 1291, International Journal of Pharmaceutics, volumen 121. "a mayor concentración se oxida más rápidamente y se nivela en un porcentaje más bajo mientras que a una concentración más baja se oxida más lento y se nivela en un porcentaje más alto. El efecto de la concentración en el punto de nivelación puede deberse al efecto del solvente; cuando la concentración del reactivo está presente en una muy baja concentración, los radicales libres generados van a reaccionar con las moléculas del disolvente y volverse inertes antes de que estos puedan reaccionar posteriormente", folio 276, página 102, líneas 17-29.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 79331

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/05-074968

Frente al nivel inventivo de la invención, la solicitante manifiesta que le análisis efectuado por esta Oficina es retrospectivo. Sin embargo, este Despacho aclara que no se ha combinado de manera arbitraria los elementos que conforman la solución de palonosetrón reclamada ni tampoco se ha basado en un análisis en retrospectiva. Por el contrario, se identificaron las anterioridades y las enseñanzas de éstas, en donde se evaluaron los elementos técnicos que conforman la invención, el problema técnico planteado y la solución propuesta en forma global y no las características técnicas individuales de forma aislada. Del anterior análisis, se concluye que la solución de palonosetrón aquí reclamada, se puede obtener con una gran expectativa de éxito, como quiera que los elementos técnicos que la conforman pueden derivarse de manera obvia por parte de la persona medianamente versada en la materia.

Por otra parte, la solicitante afirma que:

"Adicionalmente, el denominado el estado del arte más cercano, D1 no describe ninguna formulación intravenosa única específica para palonosetrón y se aleja claramente respecto a cada uno de los elementos específicos de la formulación reivindicada [...] para llegar a la formulación reivindicada, el formulador tendría:

- (1) seleccionar palonosetrón entre los numerosos compuestos que abarca la Fórmula I;*
- (2) emplear la sal clorhidrato en vez de la base,*
- (3) saber que la sal imparte propiedades únicas al compuesto inicial²;*
- (4) incrementar el pH de 3,7 a 4,5 sin razón aparente;*
- (5) disminuir la concentración del ingrediente activo de 10 mg/ml a 0,05 mg/ml;*
- (6) cambiar el agente de tonicidad sin razón aparente;*
- (7) decidir que un agente estabilizador es necesario, aún cuando el arte previo ni siquiera enseña sobre la inestabilidad del palonosetrón; y*
- (8) seleccionar el EDTA entre el gran número de agentes estabilizadores y estrategias disponibles para el formulador experimentado⁴*

En otras palabras, la formulación enseñanza en D1 tendría que ser completamente reconstruida desde cero para llegar a la presente invención [...]"
(págs. 3 a 5 de la respuesta al Oficio No. 11264; Fls. 227 a 229) -
subrayado original - .

En relación a las anteriores afirmaciones, esta Oficina advierte a la solicitante que D1 sí describe en el ejemplo 13, una formulación intravenosa específica para Palonosetrón, debido a que para los compuestos de fórmula I específicamente se divulga el Palonosetrón de nombre químico, (2 - (1 - Azabíciclo [2 .2. 2] oct - 3S -il) - 2, 3, 3aS ,4,

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 79331

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/05-074968

5,6-hexahidro-1H-benz[de]isoquinolin-1-ona) (columna 27, ejemplo 11; Fl. 60 y columna 36, reivindicación 31; Fl. 64) y su sal farmacéuticamente aceptable como clorhidrato (columna 36, reivindicación 32; Fl. 64).

En cuando a los demás componentes de la solución reclamada, este Despacho le aclara a la solicitante que en el Oficio No. 11264, notificado el 3 de septiembre de 2010, se establecieron las diferencias con el ejemplo 13 de D1, basado en las proporciones del ingrediente activo, la adición de un agente quelante como el EDTA, el agente isotonzante (manitol) y el ajuste de pH de 4 a 6 con un amortiguador de citrato (Fls. 217 y 217), dichas diferencias coinciden con las expuestas por el solicitante en su argumentación.

Ahora bien, analizando cada uno de los argumentos expuestos por la solicitante para el nivel inventivo, éste Despacho mantiene su posición en relación con que la combinación de elementos técnicos esenciales que conforman la reivindicación 1 de la presente solicitud no le otorgan nivel inventivo por las siguientes razones:

El palonosetrón está claramente divulgado en la anterioridad como compuesto de fórmula I (columna 27, ejemplo 11; Fl. 60 y columna 36, reivindicación 31; Fl. 64).

La sal clorhidrato también se encuentra específicamente divulgada dentro del alcance de D1 (columna 36, reivindicación 36; Fl. 64).

Lo anterior, encuentra sustento si se observa detenidamente la descripción de la solicitud, específicamente en el folio 93, donde se dice que “[l]a patente estadounidense No. 5.202333 (D1) describe una formulación intravenosa de palonosetrón en el ejemplo 13 contiene los siguientes ingredientes: (ver tabla folio 93) [...]” (paréntesis nuestro). Como se ve, en la tabla del folio 93 se encuentra nombrado concretamente el palonosetrón clorhidrato. Por lo tanto, y de acuerdo con lo establecido en la descripción por el mismo solicitante, las formulaciones intravenosas de palonosetrón se encuentran dentro del alcance de D1.

De otro lado, en cuanto al pH de la solución, el cual está dado por la selección de un sistema buffer específico, es pertinente señalar que este sistema es generalmente conocido y aceptado para la formulación de soluciones parenterales, de hecho, uno de los primeros parámetros para optimizar es el pH de la formulación, tal como lo expone el documento “*Pharmaceutical preformulation and formulation, parenteral dosage forms*” trasladado a la solicitante como D2 en el Oficio No. 4502, Fl. 178, donde se establece que “un producto parenteral debe ser formulado con un pH cercano al fisiológico, a

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 79331

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/05-074968

menos que consideraciones de estabilidad o solubilidad no se pueda realizar". Así mismo, se menciona que "el pH seleccionado para el producto debe ser determinado de tal manera que garantice una máxima estabilidad, solubilidad y aceptabilidad fisiológica. Y continúa afirmando que en la práctica, sin embargo, un rango de pH bastante amplio puede ser tolerado, particularmente cuando la dosis es por vía IV". Por último, se menciona que "muchos productos están formulados con un pH ácido ligeramente debido a consideraciones de solubilidad o estabilidad, y la gran mayoría de los productos manejan un pH 3 y 9. Un pH fuera de este rango se debe evitar, ya que un pH superior a 9 puede causar necrosis de los tejidos mientras que un pH de menos de 3 puede causar dolor y flebitis" (pág. 333; Fl. 166) (original en inglés).

Así mismo, en el documento "Formulation and administration techniques to minimize injection pain and tissue damage associated with parenteral products", allegado por la solicitante (Fls. 228 y 241 a 248), se establece la importancia de mantener el pH de las formulaciones por medio de un sistema buffer cuando divulga "un sistema de amortiguación de productos se ha seleccionado para ayudar a mantener un entorno en el cual el medicamento es estable a lo largo de la vida comercial del producto. La importancia de seleccionar un sistema de amortiguación está muy relacionada con la estabilidad del producto. El sistema de amortiguación establece y mantiene el pH del producto. En otras palabras, el sistema de amortiguación no permite que el pH fluctúe en un rango en el que el producto no puede ser estable. Un sistema de amortiguación específico se selecciona de tal manera que pKa del sistema se encuentra dentro de una unidad de pH del pH deseado para el producto" (pág. 415; Fl. 248) (original en inglés).

De igual manera, el documento "The theory and Practice on industrial pharmacy", también mencionado por la solicitante (Fls. 229 y 249 a 254), plantea, en relación al pH de formulaciones parenterales, que "es también deseable para amortiguar las soluciones que contienen ingredientes que son fácilmente oxidables a un pH en el rango ácido. Esto causa un aumento del potencial de oxidación del sistema con un aumento simultáneo de la estabilidad cuando dichas oxidaciones son catalizadas por iones de hidrógeno o hidroxilo. Sin embargo el pH de estabilidad óptima en el rango ácido debe determinarse experimentalmente para cada medicamento" (pág. 784; Fl. 254) (original en inglés).

Así las cosas, y teniendo en cuenta las anteriores enseñanzas, al revisar la descripción de la solicitud bajo estudio (Fl. 108) se evidencia que la solicitante realiza ensayos de tipo experimental para determinar la estabilidad del palonosetrón clorhidrato a diferentes pHs (2.0, 5.0, 7.4 y 10) a una temperatura de 80°C (estabilización del pH). El solicitante concluye que el pH de mayor estabilidad se encuentra en un valor de 5.0±0.5. Sin embargo, el determinar este valor, tal y como se explicó líneas arriba, es una práctica

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 79331

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/05-074968

común realizada en las etapas de preformulación en el campo farmacéutico y el técnico de nivel medio versado en la materia, se encontraría motivado a seleccionar un buffer que mantenga este pH (Fl. 195 a 196). Entre los buffer adecuados para mantener este valor de pH se encuentran, los derivados del ácido cítrico³. Por lo anterior, se concluye que la escogencia particular de un buffer con en el fin de mantener la estabilidad de un ingrediente activo (aplicable al palonosetrón clorhidrato), es una destreza básica para cualquier persona con formación en el desarrollo de productos parenterales y, por lo tanto, no implica altura inventiva.

De otro lado, en cuanto a la determinación de la concentración del ingrediente activo (palonosetrón clorhidrato en la formulación, se aclara al solicitante que en D1 era conocida la ventaja terapéutica de este tipo de compuestos, donde se establece que: "dependiendo de la ruta de administración la cantidad de los compuestos de fórmula I en la formulación es de 0.000001% a 10% en peso (columna 12, líneas 65 a 67; Fl. 52), es decir, asumiendo que el 100% son 100 mL, entonces en 1 mL hay (1000mg); por lo tanto, una concentración de 0.03mg/mL equivale a una de 0.00003% y la concentración de 0.2 mg/mL equivale a 0.0002%. Lo anterior, se comprueba en los folios 195 y 199, en donde se menciona que las concentraciones ensayadas para el palonosetrón se encuentran dentro de su ventana terapéutica (0.01-50mg/mL que equivale a 0.00001-0.05%; Fl. 195) y (0.1 a 5 mg/mL que equivale a 0.0001% al 0.005%; Fl. 199).

Por lo anterior, se puede concluir que el técnico de nivel medio versado en la materia contaba con la motivación para disminuir la concentración de palonosetrón dentro la formulación, a través de ensayos experimentales, tal y como lo realizó el solicitante, con el fin de determinar la concentración óptima del palonosetrón en la solución sin que esto implique altura inventiva, como quiera que es lo que se realiza normalmente en un estudio de preformulación de cualquier producto farmacéutico (declaración de Gillia Clarke, Fls. 256 a 257, determination of Dosage and Concentration).

Por otra parte, el cambio del agente de tonicidad en la formulación no es considerado inventivo, porque el manitol también es conocido ampliamente en el estado de la técnica por ser un agente isotonizante. En efecto, el documento *"The theory and Practice on industrial pharmacy"*, también mencionado por la solicitante (Fls. 229 y 249 a 254) y el documento D5 establecen que para una solución que es administrada por vía intravenosa, un agente que ajuste la tonicidad debe ser añadido con el fin de que el medicamento sea más isotónico y así reducir el dolor en el sitio de inyección. Dentro de

³ *Formulation and administration techniques to minimize injection pain and tissue damage associated with parenteral product* (pág. 408; Fl. 244) y declaración de Gillia Clarke, Fls. 256 a 257, determination of Dosage and Concentration.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 79331
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/05-074968

los agentes utilizados para este fin se encuentran la dextrosa, cloruro de sodio y el manitol, sin embargo, se prefieren el manitol y la dextrosa, al ser de carácter inerte, sobre el cloruro de sodio, ya que este último puede producir efectos adversos en la formulación (D2, pág. 334; Fl. 167).

De igual manera, al observar la descripción de la materia reivindicada, la solicitante compara el efecto sobre la estabilidad del palonosetrón con respecto al uso de un agente isotonzante como el cloruro de sodio versus el manitol, concluyendo que la estabilidad era superior con el manitol. Sin embargo, como se ha demostrado, págs. 9 y 10 de esta Resolución, ya era conocido que el manitol y la dextrosa presentan ventajas sobre el cloruro de sodio frente a la estabilidad en las formulaciones. Así mismo, teniendo en cuenta que D1 utilizaba dextrosa como agente de ajuste de tonicidad, en la práctica el técnico de nivel medio versado en la materia rutinariamente realizaría ensayos (como el realizado en la descripción del manitol versus cloruro de sodio) para determinar con cual se obtiene un mayor grado de estabilidad. En este orden de ideas, si de estos ensayos se concluye que el manitol genera formulaciones más estables de palonosetrón versus las que contienen dextrosa, el formulador, naturalmente seleccionaría el manitol para la formulación final.⁴

Además, ni en la descripción, ni en la declaración de la Dra. Stella (allegada por el solicitante como respuesta al Oficio No. 11264, Fls. 194 a 201) se demuestra una ventaja técnica asociada a cambiar la dextrosa de D1 por el manitol utilizado en las soluciones de palonosetrón reclamadas.

Por otra parte, en cuanto a que el arte previo no enseñaba la inestabilidad del palonosetrón, esta Oficina advierte a la solicitante que aunque no se especifique en D1 éste problema, es del conocimiento común que para el desarrollo de cualquier tipo de formulación en el campo farmacéutico, específicamente en la etapa de preformulación, la persona versada en la materia (en este caso el formulador), debe conocer las características tanto físicas como químicas de los ingredientes activos antes de incorporarlos en una formulación específica. Con base en este conocimiento, el formulador puede escoger otros ingredientes (excipientes) que pueden ser utilizados, teniendo en cuenta las propiedades físicas, químicas y su influencia en la compatibilidad, solubilidad o estabilidad del sistema.

Adicionalmente, durante la preformulación se determina, como labor de rutina, la susceptibilidad de los ingredientes activos a la oxidación y la hidrólisis las cuales son

⁴ (Declaración of Gilliam Clark, PhD Pharmaceutics, presentada en fase internacional, numerales 3 a 7; Fl. 255 a Fl. 259).
Página 10 de 15

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 79331

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/05-074968

las causas más comunes, junto con la fotodegradación de la inestabilidad de los productos farmacéuticos⁵.

Teniendo en cuenta lo anterior, este Despacho concluye que el técnico de nivel medio versado en la materia, a partir de D1, podía fácilmente plantearse la necesidad de desarrollar un producto lo suficientemente estable, como para justificar su tiempo de vida útil. Para el presente caso, el formulador, al determinar que la formulación del ejemplo 13 de D1 no es lo suficientemente estable, se encontraba en capacidad de preguntarse sobre la mejor manera de modificar y mejorar la formulación, preguntándose si la hidrólisis y/o la oxidación son la causa de la inestabilidad de la formulación. Una manera de evitar la oxidación en la formulación, está dada por la adición de agentes quelantes como el EDTA. (*Formulation and administration techniques to minimize injection pain and tissue damage associated with parenteral products*, pág. 409 chelating agents; Fls. 245) (*The theory and Practice on industrial pharmacy*, págs. 643 y 784 Chelating agents; Fls. 251 y 254, respectivamente).

De otro lado, la solicitante sostiene que “[e]l Examinador por su parte no ha demostrado por qué la persona medianamente versada en la materia emplearía EDTA, solamente argumenta que resultaría obvio sustituir el ácido cítrico por el EDTA en vista del ejemplo 13 de D1, pero este argumento ignora la función del ácido cítrico en dicho ejemplo. (pág. 5 la respuesta al Oficio No. 11264; Fl. 229).

Y agrega, “[e]l Dr. Stella revisa el palonosetrón en los párrafos 10 a 13 de la declaración y concluye en el párrafo 13: ‘se podría predecir que [el palonosetrón] es muy estable y que no contiene grupos funcionales que normalmente se encuentran asociados a la degradación oxidativa’ [...]” (pág. 6 la respuesta al Oficio No. 11264; Fl. 230).

También afirma que “[n]o existía ninguna razón competente para adicionar EDTA, en el momento en el que nadie sospechaba que el palonosetrón era susceptible de degradación, especialmente cuando se encontró que el EDTA degradaba el palonosetrón bajo ciertas condiciones (Ver declaración del Dr. Bonadeo, párrafo 15) [...]” (pág. 7 la respuesta al Oficio No. 11264; Fl. 231).

Por último, menciona que “antes de la presente invención no era conocido que las formulaciones de palonosetrón sufrían de un problema de estabilidad o que se beneficiarían de la adición de un agente estabilizador [...]” (pág. 7 la respuesta al Oficio No. 11264; Fl. 231).

⁵ Idém.



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 79331

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/05-074968

En relación con los anteriores argumentos, se le aclara a la solicitante que en ninguna parte del Oficio No. 11264 este Despacho mencionó la posibilidad de sustituir el ácido cítrico por EDTA (Fls. 216 y 217). Adicionalmente, si bien es cierto que el ácido cítrico puede cumplir funciones como buffer en la formulación de D1, también lo es que el ácido cítrico es ampliamente conocido dentro del campo farmacéutico por sus propiedades como agente quelante (*"Formulation and administration techniques to minimize injection pain and tissue damage associated with parenteral products"*, pág. 409 chelating agents; Fls. 245), es decir, dentro de la formulación divulgada en D1 el ácido cítrico cumpliría las dos funciones: tanto de buffer, como agente quelante.

Además, es importante recordar a la solicitante, que en reacciones donde tiene ocurrencia la oxidación del ingrediente activo en el sistema de entrega parenteral, la persona medianamente versada en la materia se encuentra en capacidad de seleccionar el EDTA como agente quelante, el cual puede ser aplicable para cualquier activo que manifieste este tipo de inestabilidad.⁶

Así mismo, para el técnico de nivel medio versado en la materia es obvia la selección de un agente como el EDTA para contrarrestar la auto-oxidación de un ingrediente activo como el palonosetrón⁷.

Ahora bien, en cuanto a la declaración de la doctora Stella (allegada por el solicitante como respuesta al Oficio No. 11264, Fls. 194 a 201) en la que se concluye que la persona medianamente versada en la materia no hubiese adicionado EDTA al no poder predecir la vida de degradación y que el EDTA desestabiliza el palonosetrón en soluciones concentradas, es importante aclarar:

Si bien los detalles de establecer el mecanismo de degradación de un compuesto (en este caso el palonosetrón) es potencialmente de interés académico, su estudio no se utiliza como herramienta de desarrollo por los formuladores en las etapas de desarrollo o preformulación (Remington, preformulación, pág. 2235, Fl. 280, propiedades químicas). Una vez que se haya determinado mediante una prueba de rutina previa a la

⁶ Gilliam Clark, Ob. Cit. Fls. 258 y 259.

⁷ Won et al (1995), Photolytic and oxidative degradation of an antiemetic agent, RG 1291, International Journal of Pharmaceutics, volumen 121, page 103, column 2, folio 277, el cual establece que *"las reacciones de auto-oxidación de las sustancias suelen ser catalizadas por la presencia de trazas de iones de metales pesados, los cuales están presentes en casi todas las soluciones. La inhibición de la oxidación catalizada por metales en las sustancias mediante la formación complejos de estos iones metálicos con agentes quelantes ha sido sugerido por numerosos investigadores. Una variedad de agentes quelantes están disponibles para su uso en soluciones acuosas. De estos, el EDTA es el más comúnmente utilizado"* (original en inglés),

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 79331

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/05-074968

formulación, que el fármaco se degrada por oxidación o hidrólisis, simplemente no hay tiempo o beneficio para determinar el mecanismo exacto de esta degradación, antes de intentar las técnicas de formulación estándar de uso común para evitar la hidrólisis y / o la oxidación y de ese modo estabilizar la droga⁸.

Así mismo, en cuanto a que el EDTA desestabiliza el palonosetrón en soluciones concentradas, tampoco se considera un efecto técnico inesperado porque el técnico de nivel medio versado en la materia conoce que mucha o poca cantidad de un agente quelante o de un ingrediente activo no corresponden siempre a las concentraciones óptimas de estos en una formulación; razón por la cual se encontraría motivado a optimizar la estabilidad del palonosetrón con EDTA dentro de los rangos perfectamente especificados en D1 y D5 en el desarrollo de otras formulaciones de tipo parenteral.

Adicionalmente, D5 enseña el EDTA como un agente quelante ampliamente conocido, el cual se utiliza en formulaciones parenterales en concentraciones del 0.01 al 0.05%, aunque también puede encontrarse en concentraciones del 0.005 al 0.1%⁹. Este rango de concentración divulgado en el estado de la técnica se encuentra dentro del alcance del rango reclamado en la reivindicación 2 y en las pruebas experimentales realizadas por el solicitante, tal y como se puede verificar en la figura 2 del folio 199.

En conclusión, la enseñanzas mencionadas junto con las divulgadas en D1, donde ya se conoce la concentración que corresponde a la ventana terapéutica del palonosetrón, la cual se encuentra entre el 0.000001 al 0.1 % y que cubre el rango reclamado en la reivindicación 1, motivarían al técnico de nivel medio versado en la materia a optimizar, dentro de estos rangos, la estabilidad del activo.

Der igual manera, la optimización de los valores de palonosetrón en la formulación, no es sorprendente, toda vez que ya se conoce que será más estable al disminuir su concentración con el fin de evitar o disminuir su auto-oxidación, más aún si dichas concentraciones se encuentran dentro de la ventana terapéutica del activo según lo estipulado en D1.

Finalmente, la solicitante menciona que “[t]eniendo en cuenta los argumentos, el contenido de los documentos D1 y D5, las declaraciones del Dr. Bonadeo y del Dr. Stella (sic), así como la solución técnica de la presente solicitud se tiene que:

- *La anterioridad D1 no resulta relevante para afectar el nivel inventivo de la*

⁸ Gilliam Clark, Ob. Cit, numeral; Fl. 256.

⁹ Handbook de Excipientes; Fl. 281.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 79331

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/05-074968

presente solicitud, por cuanto la persona mediahamente versada en la materia no encuentra enseñanzas o sugerencias que lo lleven de manera obvia a la presente invención;

- *La anterioridad D5 tampoco resulta relevante por las mismas razones; y*
- *El documento D5 no corrige las deficiencias de D1 y mucho menos complementa las enseñanzas de dicho documento, que dirigidas hacia otro objetivo y con las particularidades mencionadas, tampoco permitiría derivar de manera obvia la presente invención. Por lo tanto, la combinación de las enseñanzas de D1 y D2 tampoco resulta relevante para la evaluación del nivel inventivo de la presente solicitud."*

Al respecto, se le ratifica a la solicitante que la solución de palonosetrón se deriva de manera evidente del estado de la técnica porque:

- El EDTA es el agente quelante más comúnmente utilizado en formulaciones parenterales, en concentraciones que cobijan las reclamadas en la reivindicación 2 de la presente solicitud.
- El manitol es un agente que ajusta la tonicidad, también ampliamente conocido en el estado de la técnica y sus ventajas sobre otro agente isotonzante como el Cloruro de Sodio.
- El sistema Buffer de citrato, es también ampliamente utilizado en el campo farmacéutico más particularmente en formulaciones de tipo parenteral, para regular pH como el reclamado en la actual solicitud.
- Las concentraciones de palonosetrón reclamadas se encuentran dentro del rango de la ventana terapéutica divulgado en D1.
- La velocidad de auto-oxidación se encuentra directamente relacionada con la concentración del activo¹⁰.

Por lo anterior, el técnico de nivel medio versado en la materia, teniendo la anterior información, desarrollaría una solución de palonosetrón como la reclamada en la solicitud, la cual, no propone ningún avance inesperado a la ciencia presente, ni soluciona un problema persistente en la técnica actual. Por el contrario, todos los principios expuestos son del conocimiento de la persona del oficio normalmente versada en ciencias farmacéuticas y su aplicación resulta obvia, lo que determina que la solicitud carezca de nivel inventivo.

¹⁰ Won et al (1995), Ob. Cit., pág. 102, columna 1, folio 276).
Página 14 de 15

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 79331

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/05-074968

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

RESUELVE

ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada "FORMULACIONES FARMACÉUTICAS LÍQUIDAS DE PALONOSETRÓN".

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución a la doctora Luz Clemencia de Páez, en su calidad de apoderada de la sociedad HELSINN HEALTHCARE 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.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los

30 DIC. 2011

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


JOSÉ MIGUEL DE LA CALLE RESTREPO

Doctora
LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ
Carrera 4 No. 72 - 35
Bogotá D.C.

Elaboró: Andrés Casas Santofimio.
Revisó: Carlos Daniel Lemus Giraldo.
Revisó: José Luis Salazar López.
Aprobó: José Luis Londoño Fernández.