

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 51949

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/05-074968

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

En ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en el numeral 34 del artículo 3 del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO

PRIMERO: Que mediante Resolución No. 79331 del 30 de diciembre de 2011, la Superintendencia de Industria y Comercio negó patente de invención a la creación denominada: "FORMULACIONES FARMACÉUTICAS LÍQUIDAS DE PALONOSETRON", con fundamento en el artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, al estimar que la invención en estudio no cumplió con el requisito de nivel inventivo.

SEGUNDO: Que mediante escrito radicado en esta Entidad el 30 de enero de 2012 con el No. 05-074968 00013 0000, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, la doctora Luz Clemencia de Páez, en su calidad de apoderada de HELSINN HEALTHCARE S.A., interpuso recurso de reposición contra la citada Resolución, con fundamento en los argumentos que a continuación se sintetizan:

Manifiesta la recurrente que disiente de lo expuesto por este Despacho en la Resolución objeto del recurso, pues no comparte la decisión con respecto a que la invención carece de nivel inventivo.

Considera que en este caso se han violado los artículos 14 y 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, los cuales transcribe, concluyendo que *"para ser pertinentes en la evaluación de nivel inventivo de la presente invención, los documentos citados deberían revelar sugerencias y enseñanzas claras para el técnico en la materia que lo lleven a obtenerla. Para este fin el Señor Examinador debe examinar si, de conformidad con dichos documentos (el estado de la técnica más próximo), una persona versada en la materia habría o no propuesto las características técnicas que distinguen la invención reivindicada y que permiten alcanzar los resultados obtenidos por dicha invención."*

Para los anteriores efectos, agrega, *"el Examinador al realizar el examen de nivel inventivo debe verificar las enseñanzas del arte previo sin adoptar la posición de un inventor que se preguntaría cómo solucionar el problema técnico en cuestión. Lo anterior, por cuanto si se adopta la posición del inventor y se tiene conocimiento tanto del arte previo como de la forma como efectivamente se solucionó el problema técnico, la invención en todos los casos le resultará obvia y evidente."*

Señala a continuación que *"El problema técnico planteado en la presente solicitud*

Página 1 de 8

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 51949

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/05-074968

es la necesidad de proporcionar una formulación estable de palonosetrón que pueda ser guardada por períodos prolongados. Este problema es el que precisamente soluciona la presente invención toda vez que proporciona una solución farmacéuticamente estable para prevenir o reducir la nemesis, caracterizada porque comprende: a) de 0,03 a 0,2 mg/ml de palonosetrón o una sal farmacéuticamente aceptable de éste; y b) un portador farmacéuticamente aceptable que comprende manitol, un amortiguador de citrato y un agente quelante, el cual es EDTA, a un pH de 4 a 6."

Según la recurrente, el examinador considera obvia la presente invención en vista de las enseñanzas de los documentos D1 y D5 "afirmando que todas las diferencias técnicas entre D1 y la presente invención podrían ser derivadas a partir de las enseñanzas del documento D5. Específicamente, el Examinador afirma que una persona medianamente versada en la materia llegaría de manera obvia a la presente invención al:

- 1) *reducir o estrechar el rango de concentraciones de palonosetrón descrito en D1;*
- 2) *emplear EDTA como agente quelante en vez de ácido cítrico como se enseña en D1;*
- 3) *emplear manitol como agente de tonicidad en vez de la dextrosa como en D1; y*
- 4) *optimizar el pH de la formulación y adicionar un agente buffer..." (Folio 308)*

Por otra parte resalta la recurrente que, contrario a lo que afirma el examinador, el documento antecedente 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. En efecto, se reitera que el ejemplo 13 de D1, el cual resultaría el más cercano en vista del objeto de la invención, describe una formulación específica, pero no describe el palonosetrón sino el compuesto de fórmula I y varía en otros aspectos significativos en relación con la formulación reivindicada. El ejemplo 13 de D1 emplea la base farmacéutica del ingrediente activo en vez de la sal clorhidrato del mismo, contiene concentraciones mucho mayores del ingrediente activo (10 a 100 mg/ml vs. 0,05 mg/ml), emplea un agente de tonicidad diferente (dextrosa monohidrato vs. manitol), tiene un pH mucho menor (3,7 vs 4,5-5,5) y no incluye un agente estabilizador como el EDTA (ver D1, col. 29)..."

Según la recurrente el examinador argumenta que el EDTA sería una opción

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 51949

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/05-074968

natural para curar un problema de estabilidad basado en D5, "pero este argumento no se encuentra soportado en dicho documento. Los formuladores adicionan EDTA por razones específicas y en ninguna parte del documento D5 se sugiere la adición de EDTA o formulaciones de palonosetrón como las reivindicadas. En realidad D5 demuestra lo contrario, mostrando que una persona medianamente versada en la materia pensaría dos veces antes de adicionar EDTA, ya que éste desestabiliza la formulación a determinadas concentraciones de palonosetrón. De modo que, una persona versada en la materia no se vería motivada a emplear EDTA como agente quelante a partir de las enseñanzas de dicho documento y no hubiese esperado un beneficio del EDTA para el palonosetrón."

Adicionalmente, considera relevante "notar el significativo trabajo de preformulación de los inventores, los cuales mostraron que el palonosetrón no se beneficiaría de la adición de EDTA. El palonosetrón exhibió varios comportamientos que resultaron inconsistentes con una reacción de auto-oxidación (la razón esperada para adicionar EDTA), incluyendo:

- El palonosetrón demostró estabilidad comparable a 50°C y a 60-100°C;
- El palonosetrón se tornó más estable a medida que su concentración disminuía; y
- Los metales no degradaron consistentemente el palonosetrón y realmente parecieron mejorar la estabilidad del mismo bajo ciertas condiciones.

Todos estos comportamientos sugerían el no beneficio de la adición de EDTA para el palonosetrón y comprobaron que la habilidad del EDTA para estabilizar la formulación reivindicada es completamente inesperada. No existía ninguna motivación 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..." (Folio 310)

Finalmente, pone de presente la recurrente que "para obtener la solución específica acá reivindicada, fue necesario plantear hipótesis y efectuar una serie de experimentos, tal y como ocurrió durante el desarrollo de la invención reclamada. En efecto, vale la pena resaltar que la solución reivindicada es el resultado de un estudio cuidadoso y amplio de una serie de factores y condiciones que en primer lugar, no pueden ser obviamente derivados a partir de los documentos D1 y D5 y que en segundo lugar, permiten la obtención de una solución farmacéuticamente estable para prevenir o reducir la nemesis. De esta manera, el inventor tuvo que escoger y ensayar: Palonosetrón como ingrediente

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 51949

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/05-074968

activo de la solución a partir de todos los posibles compuestos de fórmula I divulgados en D1..." (Folios 310 y 311)

TERCERO: Que dentro del contexto antes descrito, esta Entidad procede a resolver el recurso de reposición interpuesto en los siguientes términos:

Argumenta el recurrente que para el análisis del nivel inventivo de la presente invención, *"los documentos citados deberían revelar sugerencias y enseñanzas claras para el técnico en la materia que lo lleven a obtenerla. Para este fin el Señor Examinador debe examinar si, de conformidad con dichos documentos (el estado de la técnica más próximo), una persona versada en la materia habría o no propuesto las características técnicas que distinguen la invención reivindicada y que permiten alcanzar los resultados obtenidos por dicha invención."*

Al respecto resulta preciso reiterar que en este caso se consideró que los documentos antecedentes D1 y D5 son los documentos más próximos al estado de la técnica y, por lo mismo, pertinentes para el examen de nivel inventivo de la solicitud estudiada, dado que dan a conocer composiciones parenterales de compuestos antieméticos (palonosetrón, entre otros) que contienen isotonzante, amortiguador, quelante e indican la importancia de mantener la solución (mediante amortiguador) en el pH al cual el activo es más estable.

A continuación, se presenta una tabla que resume las enseñanzas de D1 y D5:

	Características esenciales	D1	D5
	Reiv. 1		
	Solución	Solución	Solución
	PALONOSETRÓN 0,03 -0,2 mg/ml 0,003 – 0,02%	PALONOSETRÓN 0,00001 - % (Col.12, lin.66)	OTROS ACTIVOS
	PORTADOR:	PORTADOR:	PORTADOR:
Isotonizante	Manitol	Dextrosa	Manitol
Amortiguador	Citrato	Citrato	Citrato
Quelante	EDTA	No menciona	EDTA
pH	pH 4 – 6	pH 3,7	pH al cual es estable

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 51949

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/05-074968

Se observa, entonces, que la diferencia principal de la solución reivindicada con la de D1 es que contiene EDTA. Como se explicó en los conceptos técnicos previos, disminuir el contenido de Palonosetrón (a una proporción muy cercana al límite inferior divulgado en D1), incluir el isotonzante Dextrosa en lugar de Manitol y definir el pH al cual el compuesto es más estable, estaban al alcance de la persona normalmente versada en la materia (no así de la persona del común), considerando las enseñanzas de D1 y de D5. Con respecto a la adición de EDTA, se aclara que el EDTA es bien conocido en la técnica (ver D5) y utilizado ampliamente para estabilizar soluciones inyectables.

Además, dado que el efecto observado es tan solo que las soluciones no presentan pérdida de compuesto activo, ni presentan turbidez, al cabo de 14 días (a 4°C), ni al cabo de 48 horas (a 23°C), puede afirmarse que no hay evidencia de que, por el hecho de incluir EDTA, se haya logrado algún efecto técnico que sea sorprendente para la persona versada en la materia.

De manera que ante la ausencia de algún efecto técnico sorprendente y ante las enseñanzas de D5 según el cual las sustancias más frecuentemente incorporadas en soluciones inyectables, para mantener la estabilidad y ayudar en su administración (ver folios 210 y 211, Tabla 2), son Manitol (Isotonzante), Citrato (Amortiguador) y EDTA (quelante), las cuales están aceptadas previamente por agencias regulatorias del todo el mundo; se puede concluir que el hacer pequeñas modificaciones en contenido de activo, tipo de isotonzante o grado de pH e incorporar EDTA (según enseña D5) a la solución que se da a conocer en D1 estaba al alcance del formulador medianamente conocedor de la materia. Por lo tanto, es una solución obvia para la persona versada y, en consecuencia, no tiene nivel inventivo.

En cuanto se refiere a la manifestación de que el problema técnico planteado en la presente solicitud *"es la necesidad de proporcionar una formulación estable de palonosetrón que pueda ser guardada por períodos prolongados. Este problema es el que precisamente soluciona la presente invención toda vez que proporciona una solución farmacéuticamente estable para prevenir o reducir la nemesis,..."*, se aclara que la forma en que se resuelve el problema técnico planteado que consiste en proporcionar una formulación estable de palonosetrón que pueda ser guardada por períodos prolongados; es decir, mediante una solución que contiene (a) palonosetrón (0,03 a 0,2 mg/ml) y (b) un portador que comprende manitol (isotonzante), citrato (amortiguador), EDTA (quelante) y tiene pH de 4 a 6, estaba al alcance de la persona normalmente versada en la materia, a partir de las enseñanzas previamente reveladas por los documentos D1 y D5. Lo anterior, puesto que D1 da a conocer soluciones inyectables de este tipo de compuestos activos y D5 revela cada uno de los excipientes reivindicados, que no están expresamente mencionados en D1 y enseña, además, que cada uno de ellos tiene

Página 5 de 8

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 51949

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/05-074968

un propósito y una función clara. Por lo tanto, es una solución obvia para la persona normalmente versada en la materia y, en consecuencia, no tiene nivel inventivo.

Por lo demás, se reitera que la invención divulgada en la presente solicitud es obvia a la luz de las enseñanzas reveladas por los documentos antecedentes D1 y D5, puesto que ponen al alcance de la persona normalmente versada en la materia:

- 1) Reducir el rango de concentración de palonosetrón de D1, dado que el rango reivindicado está incluido dentro del rango de D1 y está muy cercano al rango inferior (ver tabla comparativa adjunta), más aún, si se había observado que una solución más concentrada tenía tendencia a formar turbidez, la primera acción a seguir sería hacer la solución menos concentrada;
- 2) Emplear "EDTA como agente quelante en vez de ácido cítrico" como se enseña en D1. Se aclara que esta solución no incluye "EDTA como agente quelante en vez de ácido cítrico" sino que, al igual que D1, incluye amortiguador cítrico, porque el ácido cítrico es parte del amortiguador e incluye, además, EDTA como agente quelante;
- 3) El incluir manitol como agente de tonicidad en lugar de dextrosa, estaba al alcance de la persona normalmente versada, como enseña D5 (pág. 389) y
- 4) Estabilizar el pH mediante la adición del amortiguador apropiado (cítrico) es obvio para dicha persona versada en la materia. Por lo tanto, es una solución obvia y, en consecuencia, no tiene nivel inventivo.

Con relación a la afirmación de que el antecedente D1 no describe ninguna formulación intravenosa única específica para palonosetrón y se aleja respecto a cada uno de los elementos específicos de la formulación reivindicada, vale precisar que justamente porque D1 no describe alguna formulación intravenosa específica de palonosetrón, se considera que no afecta la novedad de la materia reivindicada con esta solicitud.

Ahora bien, dado que el ejemplo 13 de D1 menciona el compuesto base y la reivindicación 32 menciona su sal clorhidrato, la persona normalmente versada entiende que es posible preparar soluciones como la del ejemplo 13, con compuestos como el de la reivindicación 32.

Se reitera que D1 afecta el nivel inventivo de la materia actualmente reivindicada no por sí solo sino junto con lo enseñado por D5, porque se entiende que la persona versada en la materia tiene a la vista estos dos documentos y tiene además ciertos conocimientos que son comunes dentro de este campo técnico. Y

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 51949

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/05-074968

dado que D5 da a conocer cada uno de los excipientes reivindicados, aunque no estén expresamente mencionados en D1, enseña que cada uno de ellos tiene un propósito y una función clara. Por lo tanto, es una solución obvia para la persona normalmente versada y, en consecuencia, no tiene nivel inventivo.

En cuanto se refiere al documento antecedente D5 afirma la recurrente que *"Los formuladores adicionan EDTA por razones específicas y en ninguna parte del documento D5 se sugiere la adición de EDTA o formulaciones de palonosetron como las reivindicadas. En realidad D5 demuestra lo contrario, mostrando que una persona medianamente versada en la materia pensaría dos veces antes de adicionar EDTA, ya que éste desestabiliza la formulación a determinadas concentraciones de palonosetron. De modo que, una persona versada en la materia no se vería motivada a emplear EDTA como agente quelante a partir de las enseñanzas de dicho documento y no hubiese esperado un beneficio del EDTA para el palonosetrón."*

Sobre este punto del recurso vale señalar que es tarea rutinaria del formulador versado en la materia el determinar las concentraciones óptimas de cada excipiente, en este caso particular del compuesto activo (palonosetrón), de isotonzante (manitol), de quelante (EDTA) y del pH al cual el compuesto activo es más estable y, de acuerdo con este, del tipo y cantidad de amortiguador (citrato). Por lo tanto, este es un desarrollo necesario para mantener esta solución estable al cabo de 14 días (a 4°C) o de 48 horas (a 23°C), pero no parece ser una mejora sobre las soluciones que se conocen en el estado de la técnica. Por lo tanto, es una solución obvia para la persona normalmente versada en la materia y, en consecuencia, no tiene nivel inventivo.

Finalmente, con referencia a los resultados considera la recurrente que *"para obtener la solución específica acá reivindicada, fue necesario plantear hipótesis y efectuar una serie de experimentos, tal y como ocurrió durante el desarrollo de la invención reclamada. En efecto, vale la pena resaltar que la solución reivindicada es el resultado de un estudio cuidadoso y amplio de una serie de factores y condiciones que en primer lugar, no pueden ser obviamente derivados a partir de los documentos D1 y D5 y que en segundo lugar, permiten la obtención de una solución farmacéuticamente estable para prevenir o reducir la nemesis..."*

Al respecto se reitera que es cierto que la solución inyectable es resultado de un estudio cuidadoso de varios factores. Y dicho estudio consistió en preparar una serie de lotes modificando un factor y manteniendo constantes otros para definir, finalmente, cuál de estos lotes era más estable al cabo de 14 días o de 48 horas. Y para hacer tal estudio no se requiere de actividad inventiva alguna, sino tan solo de seguir el protocolo normal de ensayo-error, considerando los elementos que ya se habían dado a conocer en D1 y D5. Como se explicó, no hay evidencia de que la composición reivindicada presente algún efecto mejorado respecto a las del

Página 7 de 8

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 51949

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/05-074968

estado de la técnica, sino que se trata de una composición alternativa que, de la misma manera que las composiciones ya conocidas, ayuda a prevenir o reducir la nemesis. Por lo tanto, es una solución obvia para la persona normalmente versada en la materia, a partir de las enseñanzas del estado de la técnica.

Por todo lo anteriormente expuesto, se reitera que el objeto de la solicitud en estudio no cumple con los requisitos de patentabilidad legalmente previstos, específicamente el de nivel inventivo; en consecuencia, no se halla mérito para revocar la decisión impugnada.

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Confirmar la decisión contenida en la Resolución No. 79331 del 30 de diciembre de 2011, por medio de la cual se negó una patente de invención.

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a la doctora Luz Clemencia de Páez, en su calidad de apoderada de HELSINN HEALTHCARE S.A., o a quien haga sus veces, entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella no procede recurso alguno, por encontrarse agotada la vía gubernativa.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D. C., el 30 Ago 2012

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



JOSE MIGUEL DE LA CALLE RESTREPO

Doctora
Luz Clemencia de Páez
cavelier@cavelier.com

Elaboró: Jesus Fernel Garcia Garcia ✓
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez ✓
Aprobó: Jose Luis Londoño Fernandez ✓