

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 N°
BOGOTÁ 8, CO

Teléfono: (57-1) 347 3611
Teléfono: (57-1) 211 9650

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

14
43

Señor Director
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comer
E. S. D.



No. 05-074968- -00013-0000

Fecha: 2012-01-30 16:49:09 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 9

Trámite : 011
Evento : 379
Actuación : 412

Referencia : Expediente No. 05074968
Asunto : Solicitud de patente para: "Formulaciones
farmacéuticas líquidas de palonosetron".
Solicitante : HELSINN HEALTHCARE SA
Fecha de solicitud: 29 de Julio de 2005.

I. RECURSO VÍA GUBERNATIVA

Yo, Luz Clemencia de PAÉZ, identificada con la Cédula de ciudadanía N° 35.456.344 de Usaquén, obrando como apoderada del solicitante en el asunto antes identificado, por el presente escrito atentamente manifiesto a usted que debidamente notificada de la Resolución No. 79331 del 30 de diciembre de 2011, interpongo en su contra el recurso de **REPOSICIÓN**, para que sea revocada y en consecuencia se conceda el privilegio de patente de invención para "**FORMULACIONES FARMACEUTICAS LIQUIDAS DE PALONOSETRON**" a favor de **HELSINN HEALTHCARE SA**.

II. OPORTUNIDAD DE LA IMPUGNACION

La Resolución No. 79331 del 30 de diciembre de 2011, fue notificada mediante edicto No. 1520 desfijado el veinticuatro (24) de Enero de dos mil doce (2012), por lo que el término para interponer el recurso de reposición vence el treinta uno (31) de Enero de dos mil doce (2012). En consecuencia, me encuentro dentro de la oportunidad legal.

III. LA DECISION RECURRIDA

3.1 Mediante la Resolución objeto de la presente impugnación, el Superintendente de Industria y Comercio decidió:

3.1.1 Negar el privilegio de patente para la invención "**FORMULACIONES FARMACEUTICAS LIQUIDAS DE PALONOSETRON**".

NIT. 860.041.367-3



CAVELIER

ABOGADOS



3.2 En la parte motiva de la providencia, se mencionaron los siguientes fundamentos:

3.2.1 "Al revisar la descripción de la solicitud bajo estudio se evidencia que la solicitante realiza ensayos de tipo experimental para determinar la estabilidad del palonosetron 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 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. Entre los buffer adecuados para mantener este valor de pH se encuentran, los derivados del ácido cítrico. Por lo anterior, se concluye que la escogencia particular de un buffer con el fin de mantener la estabilidad de un ingrediente activo (aplicable al palonosetron clorhidrato), es una destreza básica para cualquier persona con formación en el desarrollo de productos parenterales y, por lo tanto, no implica altura inventiva".

3.2.2 "Por otra parte, en cuanto a que el arte previo no enseñaba la inestabilidad del palonosetron, esta Oficina advierte a la solicitante que aunque no se especifica 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".

3.2.3 "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 las causas más comunes, junto con la fotodegradación de la inestabilidad de los productos farmacéuticos".

3.2.4 "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. Asimismo, para el técnico de nivel medio versado en la materia es obvia la selección de una gente como el EDTA para contrarrestar la auto-oxidación de un ingrediente activo como el palonosetron".

3.2.5 "De igual manera, la optimización de los valores de palonosetron 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



CAVELIER

ABOGADOS

encuentran dentro de la ventaja terapéutica del activo según lo estipulado en D1".

3.2.6 "Al respecto, se le ratifica a al 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 una gente 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 ventaja terapéutica divulgado en D1.
- La velocidad de auto-oxidación se encuentra directamente relacionada con la concentración del activo".

3.2.7 "Por lo anterior, el tecnico 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".

IV. OBJETO DEL RECURSO

De acuerdo con los argumentos que expongo a continuación, solicito atentamente a su Despacho lo siguiente:

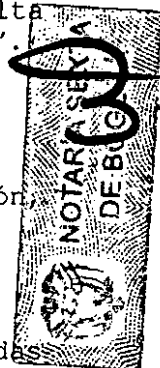
4.1.1. Revocar la Resolución No. 79331 del 30 de diciembre de 2011.

4.1.2. Conceder el privilegio de patente de invención para todas las reivindicaciones bajo estudio para "FORMULACIONES FARMACEUTICAS LIQUIDAS DE PALONOSETRON" a favor de HELSINN HEALTHCARE SA.

V. FUNDAMENTOS DEL RECURSO

Respetuosamente me permito disentir de lo expuesto por este Despacho en la Resolución objeto del presente recurso, ya que no compartimos la decisión del Señor Examinador con respecto a que la presente invención carece de nivel inventivo.

Lo anterior por las siguientes razones jurídicas y técnicas sobre las cuales respetuosamente solicitamos un pronunciamiento expreso de su Despacho:



5.1 Violación de los artículos 14 y 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina:

De acuerdo con los artículos 14 y 18 de la Decisión 486:

"Artículo 14.- 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." (Subrayas fuera del texto).

"Artículo 18.- 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"

Así entonces, es posible concluir 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, 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.

De conformidad con el anterior artículo, se expone a continuación el por qué la presente invención posee nivel inventivo frente a los documentos US5202333 (D1) y "Modern Pharmaceuticals, fourth edition, cap12. Boylan and Nail, pág 388 a 391" (D5). Veamos:

El problema técnico planteado en la presente solicitud es la necesidad de proporcionar una formulación estable de palonosetron que pueda ser guardada por periodos 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 palonosetron 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.

Ahora bien, el Examinador considera obvia la presente invención en vista de las enseñanzas de los documentos D1 y D5, afirmando que todas



CAVELIER

ABOGADOS

las diferencias técnicas entre D1 y la presente invención, podrían ser derivadas a partir de las enseñanzas del documento D5.

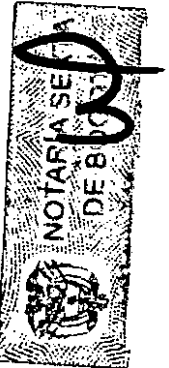
Específicamente, el Examinador afirma que una persona medianamente versada en la materia llegaría de manera obvia a la presente invención

- 
- (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

Asimismo, el Examinador señala que (i) 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, (ii) el manitol es un agente que ajusta la tonicidad el cual es ampliamente conocido en el estado de la técnica, (iii) el sistema Buffer de citrato, es también ampliamente utilizado en el campo farmacéutico más particularmente en formulaciones de tipo parenteral, (iv) las concentraciones de palonosetron reclamadas se encuentran dentro del rango de la ventaja terapéutica divulgada en D1 y (v) la velocidad de auto-oxidación se encuentra directamente relacionada con la concentración del activo.

En primer lugar, deseamos poner de presente que la presente solicitud se refiere a una solución farmacéuticamente estable para prevenir o reducir la nemesis, caracterizada porque comprende: a) de 0,03 a 0,2 mg/ml de palonosetron 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. De modo que, la solución reivindicada corresponde a una combinación específica de ingredientes a partir de numerosas alternativas que se encontraban disponibles para la persona medianamente versada en la materia, en el momento de buscar la solución técnica al problema de la presente invención.

Adicionalmente, vale la pena resaltar que contrario a lo que afirma el Señor Examinador, 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



CAVELIER

ABOGADOS

(3,7 vs. 4,5-5,5) y no incluye un agente estabilizador como el EDTA (ver D1, col. 29).

De modo que, para llegar a la formulación reivindicada, el formulador tendría que:

EXTRA
UTA

- (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 inicial;
- (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 experimentado

El Examinador 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. El ácido cítrico en dicho ejemplo es un agente buffer para mantener la solución al pH prescrito.

El Examinador también argumenta que el EDTA sería una opción 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 a 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.

NOTARIO
DE BOGOTÁ

Adicionalmente, es 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;

CAVELIER

ABOGADOS

- El palonosetrón se tornó más estable a medida que su concentración disminuyó; 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.

Si bien el EDTA ha sido empleado como estabilizador de formulaciones parenterales en el pasado y el palonosetrón es teóricamente susceptible de degradación, tal como cualquier otro compuesto químico, 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. La experimentación con la formulación para curar un problema de estabilidad hipotético solamente adicionaría trabajo extra y crearía un gasto mucho mayor sin razón aparente.

De lo anterior, es claro que (i) la anterioridad D1 (al igual que la anterioridad D5) no resulta relevante para afectar el nivel inventivo de la presente solicitud, por cuanto la persona medianamente versada en la materia no encuentra enseñanzas o sugerencias que lo lleven de manera obvia a la presente invención, 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 D5 tampoco resulta relevante para la evaluación del nivel inventivo de la presente solicitud



Adicionalmente, mi representada desea poner de presente 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 nemesi. De esta manera, el inventor tuvo que escoger y ensayar:

- Palonosetron como ingrediente activo de la solución a partir de todos los posibles compuestos de formula I divulgados en D1.
- Emplear específicamente la sal de clorhidrato de dicho compuestos.
- Un pH de 4 a 6.

CAVELIER

ABOGADOS

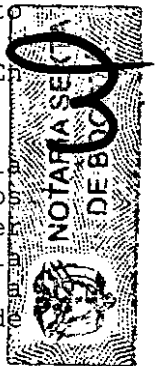
- 
- 0,03 a 0,2 mg/ml de palonosetron entre todas las posibles concentraciones en las cuales se puede encontrar el palonosetron en una solución.
 - seleccionar el EDTA entre el gran número de agentes estabilizadores y estrategias disponibles para el formulador experimentado
 - emplear como portador farmacéuticamente aceptable manitol, un amortiguador de citrato y EDTA en el gran número de agentes estabilizadores disponibles.

Por lo tanto, no es suficiente saber que durante la preformulación se determina la susceptibilidad de los ingredientes activos a la oxidación y la hidrólisis las cuales son las causas más comunes, junto con la fotodegradación de la inestabilidad de los productos farmacéuticos, dado que aún es necesario ensayar y escoger las condiciones a ser empleadas para dicho fin.

De modo que, es el investigador mediante su trabajo en el laboratorio quien establece las condiciones para la obtención de soluciones estables de un ingrediente activo determinado, las cuales no eran predecibles ni conocidas con anterioridad. De modo que, se requieren de inmensos esfuerzos por parte del inventor para obtener una solución estable, que además deben satisfacer unos estrictos criterios para ser aceptable como un medicamento.

Así entonces, la solución farmacéuticamente estable para prevenir o reducir la nemesis reivindicada si representan un adelanto tecnológico, toda vez que es fruto de un trabajo de laboratorio experimentación y representa una mejora en el producto final. En consecuencia, la presente solicitud SI posee nivel inventivo.

5.2. Por lo tanto, queda así demostrado en forma definitiva, que la Resolución acá impugnada fue expedida con violación de los artículos 14 y 18 de la Decisión 486 y que en consecuencia la misma debe ser revocada y en su lugar se debe otorgar la solicitud de patente para la invención **"FORMULACIONES FARMACEUTICAS LIQUIDAS DE PALONOSETRON"** a favor de **HELSINN HEALTHCARE SA.** por cumplir con los requisitos de patentabilidad.



VI. PETICIÓN

Por todo lo anterior, solicito a ese Despacho lo siguiente:

- 6.1. Que al considerar las razones precedentes se revoque la decisión contenida en la Resolución No. **79331** del 30 de diciembre de 2011, en cuando resuelve negar el privilegio de patente de invención.
- 6.2. Que se otorgue el privilegio de patente de la solicitud para: **"FORMULACIONES FARMACEUTICAS LIQUIDAS DE PALONOSETRON"** a favor de **HELSINN HEALTHCARE SA.**



VII. NOMBRE Y DIRECCION

El nombre y la dirección de la sociedad recurrente son los siguientes:

HELSINN HEALTHCARE SA
Pambio-Noranco,
Suiza

VIII. NOTIFICACIONES

Atentamente manifiesto a usted que recibiré notificaciones en la Secretaria de su Despacho o en mi oficina de abogado situada en la Carrera 4ª. No. 72-35, piso 4º, de esta ciudad de Bogotá, D.C.

Señor Superintendente,

Luz Clemencia de Paéz
LUZ CLEMENCIA DE PAÉZ
C.C. N° 35.456.344
T.P.A. No. 23.555

COLO-14871-841-001-9
MGM\MGM\ID-209596\WPC14871
No. M-2012-209596\MGM

3



9

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogotá, D.C. **30 ENE 2012**
Ante el
NOTARIO SEXTO (E) DEL CÍRCULO DE
BOGOTÁ D.C.
Compareció (eron) *[Signature]*
[Signature]
Quion(es) exhibió(eron) la(s) C.A.
[Signature]
Y declaro(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta diligencia.

[Signature]

