

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO			
RAD:	12-122166- -8	FECHA:	2014-03-14 18:18:23
DEP:	2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE:	378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA:	11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS:	8
ACT:	519 PRESENTACION		

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
JERONIMO CASTILLO BONILLA

Asunto: Radicación: 12-122166- -8
 Trámite: 11
 Evento: 378
 Actuación: 519
 Oficio: 3384
 Folios: 8

Patente de Invención	X			Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	X	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/US2010/061563				
Fecha de Presentación Internacional	21/12/2010				

Como resultado del examen de fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Radicado No. 12-122166-00000-0000	19/julio/2012
Reivindicaciones:	Radicado No. 12-122166-00000-0000	19/julio/2012
Oposiciones:	Radicado No. 12-122166-00003-0000	Tecnoquímicas S.A. 03/abril/2013
	Radicado No. 12-122166-00004-0000	Lafrancol S.A.S 04/abril/2013
Respuesta del solicitante:	Radicado No. 12-122166-00007-0000	10/octubre/2013
Prioridad:	US 61/288.936	21/diciembre/2009
	US 61/361.749	06/julio/2010

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque ésta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del capítulo primero del Título 10 de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada. En el presente caso, se tiene en cuenta la totalidad del nuevo capítulo reivindicatorio (Radicado No. 12-122166-00000-0000) para el examen de patentabilidad.

Título de la solicitud: “COMBINACIÓN TRIPLE PARA REDUCIR LA PRESIÓN INTRAOCULAR”.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de una terapia combinatoria que genere una reducción adicional de la IOP en los pacientes con glaucoma de ángulo abierto crónico o hipertensión ocular que no estén bien controlados con 2 agentes reductores de la IOP.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una composición farmacéutica para reducir la presión intraocular en un paciente que padece presión intraocular elevada que comprende bimatoprost, brimonidina y timolol.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K31/498; A61K31/5377; A61K31/5575; A61K9/08.

4. Excepción a la Patentabilidad (Art 20 D 486 literal (d))

El objeto de las reivindicaciones 14 a 20 no es patentable de acuerdo con el Art citado.

5. De la solicitud de patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las reivindicaciones 1, 8 y 11 carecen de concisión debido a que no se limita el alcance de la materia reivindicada, toda vez que una composición debe caracterizarse por sus activos, sus excipientes y la proporción de estos en la formulación. Por otra parte, la solicitud carece de información que sustente la utilidad del ilimitado número de composiciones reclamadas mediante la reivindicación 1, 8 y 11 y que además se logre un efecto técnico o la solución al problema planteado a pesar de las diversas concentraciones que pueden obtenerse, se recomienda a la solicitante realizar una restricción de la solicitud con fundamento en la materia ejemplificada y ensayada incluyendo a su vez las concentraciones de los activos y excipientes que dan lugar a las formulaciones que realmente pueden considerarse una solución al problema técnico.

La reivindicación 2 es más amplia que la reivindicación 1 ya que se refiere a las sales tartrato de brimonidina y maleato de timolol, las cuales no fueron consideradas en la reivindicación 1.

La expresión “alrededor de” de la reivindicación 5 es ambigua y le resta claridad a la solicitud.

La reivindicación 11 carece de claridad debido a que establece que la composición consiste esencialmente en cloruro de benzalconio al 0.005% p/v, sin embargo, la reivindicación 10 de la cual depende establece que la composición comprende cloruro de benzalconio al 0.35% p/v. Igualmente, la expresión “consiste esencialmente” excluye a los activos y a otros excipientes de la composición, lo que le resta claridad a la solicitud.

6. Análisis de la Oposición

Argumentaciones de Tecnoquimicas S.A.

Dice la opositora que las reivindicaciones y los excipientes de la composición reivindicada hacen parte de los componentes básicos de cualquier formulación acuosa farmacéuticamente aceptable para aplicarse en la fisiología del ojo. Agrega la opositora que el efecto sinérgico o terapéutico conseguido a través de la combinación de los fármacos reivindicados no equivale a una invención sino que corresponde a un descubrimiento, sola combinación de fármacos para tratar ciertas patologías, hace parte de las actividades de la profesión médica (específicamente al campo farmacológico), no de las actividades industriales, y por lo tanto dicha combinación no tiene efectos evidentes a nivel técnico, sino exclusivamente a nivel fisiológico, o si se prefiere, a nivel clínico o terapéutico, con lo que dicha combinación se enmarca dentro de la improcedencia del Artículo 20.

La opositora presenta los documentos “Brimonidine Purite and Bimatoprost Compared With Timolol and Latanoprost in Patients With Glaucoma and Ocular Hypertensión”, “Three-Month, Randomized Parallel-Group Comparison of Brimonidine-Timolol Versus Dorzolamide-Timolol Fixed-Combination Therapy” y “Efficacy and Safety of Bimatopros/Timolol Fixed Combination in The Treatment of Glaucoma or Ocular Hypertension”. La opositora concluye que en estas anterioridades se revela formulaciones combinadas de agentes activos tales como brimonidina/bimatopros, timolol/latanoprost, bimonindina/timolol, dorsolamida/timolol, bimatopros/timolol, esta información es suficiente para guiar a una persona versada en farmacología o dedicada a la formulación de productos farmacéuticos oftalmológicos, en la elaboración y combinación de bimatoprost, brimonidina y timolol en una misma formulación farmacéutica, buscando una nueva alternativa para el tratamiento del glaucoma u otros trastornos en donde se requiera disminuir la presión intraocular, afectando de este modo el nivel inventivo de la solicitud en cuestión.

Argumentaciones de Laboratorio Franco Colombiano, Lafrancol S.A.S.

Indica la opositora que las composiciones que comprenden una combinación de agentes reducción de la IOP son prácticas y eventos totalmente conocidos en la industria farmacéutica, por lo cual las composiciones propuestas no presentan ninguna clase de novedad ni de nivel inventivo. Agrega la opositora que un efecto sinérgico nuevo no se considera inventivo como tal, dado que puede ser obvio para una persona versada en la materia, cosa que sucede en el presente caso.

La opositora presenta los siguientes documentos:

- WO03/088973 que trata sobre una composición farmacéutica oftálmica útil en el tratamiento de glaucoma o hipertensión ocular, la cual comprende una cantidad efectiva de brimonidina y una cantidad efectiva de timolol en un vehículo farmacéuticamente apropiado para ello. La composición

comprende además cloruro de benzalconio. Se describe un método para disminuir la IOP, el cual comprende administrar tópicamente una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición anterior al ojo afectado.

- Nixon Donald R., et al: "three month, randomized, parallel-group comparison of brimonidine-timolol versus dorzolamide-timolol fixed combination therapy", esta publicación evalúa la eficacia en reducir la IOP y tolerabilidad ocular de brimonidina, como bimatoprost, en pacientes con glaucoma o hipertensión ocular, A partir de los resultados obtenidos, se concluyó que la combinación fija de brimonidina-timolol proporción la misma o mayor reducción de la IOP comparada con la combinación fijada de dorzolamida-timolol.
- "Efficacy and safety of bimatoprost/timolol fixed combination in the treatment of glaucoma or ocular hypertension in the treatment of glaucoma or ocular hypertension", que tiene por objeto enfocar el perfil clínico y farmacológico de la combinación fija de bimatoprost/timolol (BTFC) en el tratamiento de pacientes con glaucoma o hipertensión ocular. Además, BTFC ha demostrado ser tan efectiva como la asociación de sus componentes individuales.
- EP2033649, esta solicitud de patente, que es parte del estado de la técnica, trata sobre una composición farmacéutica de una triple combinación para el tratamiento de la hipertensión ocular, la cual comprende cantidades farmacológicamente efectivas de dorzolamida, timolol y bimonidina, este antecedente le resta nivel inventivo a la presente solicitud.

Respuestas del Solicitante

La solicitante en respuesta a las oposiciones argumentan que la anterioridad Netland es el documento menos relevantes porque la brimonidina y el bimatoprost se administra por separado, no conjuntamente, en una combinación fija, por consiguiente, la combinación reivindicada tiene claramente actividad inventiva sobre Netland.

El documento de Nixon enseña una terapia complementaria de los compuestos reivindicados en lugar de los compuestos en una combinación fija única o dosis. Las combinaciones no se administran sucesivamente, sino que la referencia muestra que los usuarios que han estado tomando una prostaglandina durante algún periodo de tiempo toman entonces la combinación fija de brimonidina y timolol o dorzolamida-timolol conjuntamente con la PGA para bajar aún más la presión intraocular (PIO). Agrega la solicitante que este documento no motiva a la persona versada a conducir terapias complementarias de brimonidina/timolol y bimatoprost, las figuras 1 A y 1B apuntan en la dirección de terapias complementarias de dorzolamida, timolol y bimatoprost.

Con respecto al documento de Martinez la solicitante indica que el mismo muestra que la combinación fija de bimatoprost y timolol es superior a cada una de las monoterapias en controlar la PIO y con menores efectos secundarios. En consecuencia, no existe motivación de agregar todavía otro compuesto activo a la formulación, lo cual añade por supuesto riesgos adicionales de efectos secundarios e interacción de un medicamento con otro medicamento.

En cuanto tiene que ver con la publicación WO 2003/088973 la solicitante indica que la misma no enseña o sugiere la combinación de brimonidina, bimatoprost y timolol en una dosis fija para administración, particularmente en las dosis propuestas por la solicitud.

Respuesta del Examinador Técnico

Con respecto al argumento presentado por la sociedad Tecnoquímicas S.A., en cuanto a que el efecto sinérgico o terapéutico conseguido a través de la combinación de los fármacos reivindicados no equivale a una invención, esta Superintendencia se permite aclarar que la reivindicación de composición que comprende una combinación corresponde a un producto que sí es patentable si cumple con los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial según lo establece la Norma Andina.

Esta Superintendencia que el documento Nixon Donald R., et al: “Three-Month, Randomized Parallel-Group Comparison of Brimonidine-Timolol Versus Dorzolamide-Timolol Fixed-Combination Therapy”, Current Medical Research and Opinion, Vol. 25, No 7, y el documento WO 2003/088973 se encuentran relacionados con el objeto de la presente solicitud y afecta la patentabilidad de la misma.

7. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: 21 diciembre de 2009 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	Curr Med Res Opin. 2009 Jul;25(7):1645-53.	“Three-month, randomized, parallel-group comparison of brimonidine-timolol versus dorzolamide-timolol fixed-combination therapy”	Julio / 2009
D2	WO03/088973	“Combination of brimonidine and timolol for topical ophthalmic use”	20/octubre/2003

D1¹ estudia una combinación fija de 0.2% de brimonidina-0.5% de timolol y evalúa la eficacia en la disminución de la PIO y la tolerabilidad ocular cuando esta combinación es usada como terapia adyuvante a un análogo de prostaglandina tal como el bimatoprost (Resumen).

D2² enseña el uso de la combinación de brimonidina y timolol en una formulación farmacéutica para el tratamiento del glaucoma asociado a presión intraocular (Ejemplo1).

8. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en una composición farmacéutica para reducir la presión intraocular en un paciente que padece presión intraocular elevada que comprende bimatoprost, brimonidina y timolol.

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

1[]<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19476406>
2[]http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=03088973A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20031030&DB=EPODOC&locale=en_EP

Características esenciales	D1	D2
Una composición farmacéutica para reducir la presión intraocular en un paciente que padece presión intraocular elevada que comprende bimatoprost, brimonidina y timolol	Una combinación fija de 0.2% de brimonidina -0.5% de timolol como adyuvante a la terapia con bimatoprost	Una composición que comprende brimonidina y timolol (Pág. 3, líneas 11-18)
Reiv. 3: La composición adicionalmente comprende: Heptahidrato dibásico de fosfato sódico Monohidrato de ácido cítrico, Cloruro de sodio Hidróxido de sodio Cloruro de benzalconio.	No lo divulga	Heptahidrato dibásico de fosfato sódico. Monohidrato de ácido cítrico. Cloruro de sodio Cloruro de benzalconio. (Col. 3, líneas 20 a 25)

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque:

La anterioridad D1 enseña un estudio que involucra la administración de una combinación fija de 0.2% de brimonidina y 0.5% de timolol en donde dicha formulación puede administrarse junto con un análogo de prostaglandina como el bimatoprost (Resumen, Diseño del estudio y métodos).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el producto de D1 consiste en que la anterioridad no especifica que los tres fármacos se encuentren dentro de una sola composición.

Estas diferencias no parecen conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja a la composición reivindicada, toda vez que los resultados presentados por la solicitante en la tabla 11 y en la evaluación del efecto de la formulación en animales (Pág. 26), solo se evidencia el efecto aditivo de las actividades sobre la PIO que es ampliamente conocido para cada uno de estos fármacos. Por otra parte, la solicitud carece de información que evidencie una ventaja frente a las composiciones conocidas para tratar el glaucoma que igualmente comprenden brimonidina y timolol.

Es claro que la composición reivindicada es solamente una asociación de agentes activos conocidos para el tratamiento del glaucoma que operan cada uno con su forma usual y los efectos técnicos son la suma de los de cada parte sin ninguna interrelación funcional entre las características técnicas combinadas, es decir, la invención reivindicada solo es una adición de actividades individuales reconocidas de cada fármaco. Para poder considerar inventiva la combinación reivindicada las características técnicas combinadas deben producir un efecto técnico nuevo, es decir, que el efecto técnico que produce la combinación debe ser mayor que la suma de los efectos técnicos de los activos actuando de manera individual. En consecuencia, la combinación debe evidenciar un efecto superior por la combinación específica de activos que supere los efectos individuales previamente conocidos lo cual requiere de evidencia técnica adecuada³.

El problema técnico objetivo de esta solicitud consiste cómo proporcionar una composición que disminuya la presión ocular alternativa a las combinaciones existentes según lo sugerido por el estado de la técnica.

³ Chou TC., Theoretical basis, experimental design, and computerized simulation of synergism and antagonism in drug combination studies. **Pharmacol Rev.** 2006 Sep;58(3):621-81.

Por su parte, el documento D2 ya divulgaba combinaciones que comprenden brimonidina y timolol en una formulación farmacéutica las cuales son útiles para el tratamiento del glaucoma asociado a presión intraocular, y de manera específica la anterioridad señala que dicha formulación comprende excipientes adecuados para la vía oftálmica como heptahidrato dibásico de fosfato de sodio y cloruro de benalconio los cuales pueden encontrarse también junto con monohidrato de ácido cítrico y cloruro de sodio (Resumen, Ejemplo 1, Pág. 3, líneas 11 a 18).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría los excipientes de formulación para la elaboración de una solución oftálmica de combinación para el glaucoma del documento D2, en la combinación de brimonidina, timolol y bimatoprost sugerida en D1 para llegar así a la composición triple de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

De manera que la solución propuesta por esta solicitud en las reivindicaciones independientes 1 y 8 y en sus dependientes es obvia y no tiene nivel inventivo.

9. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	Curr Med Res Opin, 2009 Jul;25(7):1645-53.	1 – 13	Nivel inventivo
D2	WO03/088973	1 – 13	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir del día siguiente de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

Finalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones, no pagará la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente al pago por reivindicación adicional.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2014-03-18

Elaboró: Emilse Cano Urrego

Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Roza