

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

P-1910

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-130258-00011-0000

Fecha: 2010-06-02 15:05:21 Dep. 2020 DIR.NULVASCOR
Tra. 11 PATENTLIYII Eve: 379 FASL NACIONALII
Act. 412 REPOSPRESRELCU Folios: 14

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Re: Expediente No. 05.130.258
Solicitud de patente a nombre de **NOVARTIS AG.**

Yo, DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, actuando como apoderada sustituta de acuerdo con la sustitución adjunta, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 A No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada sustituta de la sociedad **NOVARITS AG**, domiciliada en Basilea Suiza, solicitante de la patente de la referencia, interpongo recurso de reposición contra la resolución No. 23370 emitida el 30 de abril de 2010 por el Superintendente de Industria y Comercio, por medio de la cual se niega el privilegio de patente para la solicitud contenida en el expediente de la referencia.

1. FUNDAMENTOS DEL RECURSO

En relación con los argumentos presentados por ese despacho en la resolución impugnada No. 23370, es necesario señalar que carecen de un enfoque adecuado de conformidad con las normas, jurisprudencia y reglas técnicas que existen para poder desvirtuar el nivel inventivo, toda vez que ese despacho cometió un error al no realizar un análisis apropiado de este requisito de patentabilidad, debido a que consideró afectada la altura inventiva de la presente invención en vista de la combinación de dos divulgaciones que no sugerían para nada las composiciones farmacéuticas de análogos de somatostatina cíclicos, en donde el pH entre 4.0 y 4.5 junto con ácido tartárico, mejoran la estabilidad del ingrediente activo en composiciones inyectables de manera parenteral.

1.1 Violación de los artículos 4 del Código de Procedimiento Civil, 5 (inciso 3) del Código Contencioso Administrativo y 45 de la Decisión 486.

Como primera medida, en la resolución impugnada se señala entre las páginas 5 y 6 que: "...como respuesta al Oficio No. 12877, del 20 de noviembre de 2009, el solicitante radicó 11 folios (ver Fl. 143), cuyo contenido corresponde a observaciones del solicitante a favor del nivel inventivo de la solicitud y a unos datos experimentales anexados. En dicha respuesta no se allegó un nuevo capítulo reivindicatorio, razón por la cual el presente análisis se realizó con base en el capítulo reivindicatorio que obra a Fls. 131 y 132, ya evaluado y radicado con la respuesta al primer Oficio No. 5194 del 8 de mayo de 2009."

108
168



En efecto, mi mandante allegó mediante memorial de 4 de febrero de 2010 un memorial en el cual, en el punto 1 anunció unas modificaciones. Desafortunadamente por un error humano involuntario lo único que faltó fue anexar el capítulo reivindicatorio. Sin embargo, las modificaciones fueron solicitadas y explicadas en la oportunidad procesal autorizada para ello que es durante el trámite.

En este sentido, el artículo 34 de la Decisión 486 es una norma de trámite, una norma procedimental que no puede utilizarse mecánicamente para torpedear la obtención de un derecho sustantivo como es la posibilidad de concesión de una patente. Por ello dice el artículo 4 del Código de Procedimiento Civil que *"al interpretar la ley procesal, el juez deberá tener en cuenta que el objetivo de los procedimientos es la efectividad de los derechos reconocidos por la ley sustantiva"*. Algo similar, algo que está también dentro de la misma filosofía jurídica de no quedarse en lo formal, en lo accesorio, en lo procedimental sino en ir al fondo, a lo fundamental, al derecho sustancial de los asociados está también plasmado en el artículo 3 (inciso 5) del Código Contencioso Administrativo cuando determina que *"En virtud del principio de **eficacia**, se tendrá en cuenta que los procedimientos deben lograr su finalidad removiendo de oficio los obstáculos puramente formales y evitando decisiones inhibitorias. Las nulidades que resulten de vicios de procedimiento podrán sanearse en cualquier tiempo a petición del interesado"*. (Los subrayados son nuestros).

Por lo tanto, observando esa Superintendencia al momento del estudio del examen que no existía el capítulo reivindicatorio enunciado como modificado con el memorial de 4 de febrero de 2010, ha debido solicitar con base en las facultades que le confiere el artículo 45 de la Decisión 486 una aclaración sobre el particular, toda vez que la misma norma señala que *"Cuando la oficina nacional competente estimara que ello es necesario para los fines del examen de patentabilidad, podrá notificar al solicitante dos o mas veces conforme al párrafo precedente"*. Precisamente, aquí la incongruencia advertida por el examinador en el recurso era obvia pero también era obvio que el capítulo reivindicatorio modificado y enunciado con dicho memorial era necesario para llevar a cabo los fines del examen de patentabilidad, conculcándose el derecho que tiene todo solicitante a la oportunidad procesal conferida en dicha norma del artículo 45.

En consecuencia, es claro que esa Superintendencia violó no solo el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina, si no también los artículos 4 del Código de Procedimiento Civil y 5 (inciso 3) del Código Contencioso Administrativo por **su no aplicación**.

No obstante, como el mismo artículo 4 del Código de Procedimiento Civil otorga la posibilidad al fallador de subsanar los obstáculos formales para

Benjamin

no producir decisiones desfavorables e inhibitorias, ruego a ese despacho tener en cuenta el capítulo reivindicatorio que se anexa con este recurso, bajo el entendimiento que NO se está presentando una modificación con el recurso, ya que la modificación fue solicitada en la oportunidad procesal procedente de acuerdo con el artículo 34 de la Decisión andina, esto es, dentro del trámite de la misma con el memorial de 4 de febrero de 2010 y que lo único que falló fue un aspecto formal que tiene plena solución.

1.2 Violación de los artículos 14 y 18 de la Decisión 486 por una indebida aplicación de la norma basada en un error de interpretación de la misma.

No obstante esa Superintendencia no se solicitó el capítulo reivindicatorio para proceder con el examen de patentabilidad, entramos a argumentar las consideraciones que la resolución impugnada No. 23370 realizó. Por lo tanto, consideramos que esta viola los artículos 14 y 18 al no otorgar el beneficio de patente de invención debido a una supuesta carencia de nivel inventivo de la materia técnica reclamada en la solicitud en estudio.

En efecto, al tener en cuenta el problema que se resuelve en la presente invención, el cual es **proporcionar composiciones parenterales que sean de manera concomitante altamente estables y altamente tolerables**, y no, como lo establece esa oficina, *"obtener una composición farmacéutica estable por 24 meses de 2-8°C, protegida de la luz"*, se puede concluir que ninguno de los documentos citados por ese despacho versa sobre el mismo problema o trata de solucionar un problema similar.

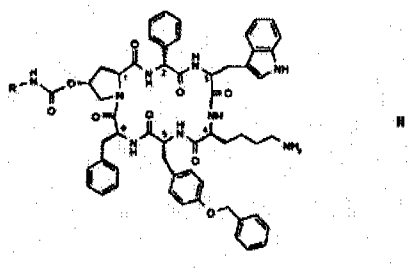
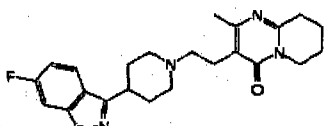
Es más, en gracia de discusión si el problema fuera tan sencillo como lo quiere hacer ver esa oficina, tampoco podría haber sido identificado o deducido de manera evidente a partir de las referencias D1 y D2.

En este orden de ideas, las anterioridades citadas por ese despacho para nada reportan o sugieren que un intervalo de pH ácido junto con un excipiente como el ácido tartárico, pudieran mejorar la estabilidad de análogos de somatostatina cíclicos. Tan es así, que una persona medianamente versada en la materia técnica que tuviera en cuenta lo mostrado en D1 no habría encontrado evidente las composiciones de la presente invención, toda vez que lo manifestado en D1 (US516587) hace referencia a composiciones de **risperidona** en donde los **ácidos orgánicos son agregados para incrementar la solubilidad de dicho ingrediente activo**.

De hecho, D1 se encuentra encaminado a **suspensiones parenterales de risperidona** con un valor de pH **entre 5 y 6**, lo cual es cercano al pH fisiológico.

170
170

Sobre este particular, es necesario hacer énfasis sobre el hecho que la estructura molecular de este principio activo dista abismalmente de la estructura del compuesto de fórmula (II) de las composiciones de la solicitud en estudio como se puede observar a continuación:

Compuesto de fórmula (II) para las composiciones de la solicitud en estudio	Risperidona para las composiciones de D1
	 Risperidona

Como ese despacho puede corroborar, la estructura del agente activo de las composiciones de la invención en estudio es muchísimo más compleja que la estructura mostrada en D1. Es más, una persona versada en la materia técnica entendería, a partir de D1, que el pH resultaría ser un aspecto secundario y que el mismo tiene que estar relacionado con el ambiente fisiológico.

Además, D1 no hace ninguna alusión a que se pudiera presentar alguna clase de degradación proteolítica del componente activo, pues la **risperidona no es un péptido**. Por lo tanto, si dicha persona estuviera interesada en obtener alguna clase de composiciones para derivados de somatostatina con estabilidad mejorada a fin de evitar la degradación proteolítica, no habría tenido en cuenta la anterioridad D1 pues sabría que para el caso de los derivados de somatostatina, el pH juega un papel importante pues al ser la somatostatina y sus derivados, compuestos peptídicos, hay que tener presente los intervalos de pH, ya que es bien sabido que las proteínas pueden comportarse de manera diferente según el pH de su entorno debido a la carga de sus grupos básicos (amida) y grupos ácidos (ácido carboxílicos), es decir, dicha persona sabría que hay que tener muy en cuenta el punto isoelectrico de la proteína, esto es el pH al cual la proteína tenga una carga total neutra.

Estas razones refutan de manera contundente lo señalado por ese despacho en el sentido de que sería evidente a partir de D1 y D2 variar el pH y agregar ácido tartárico a la solución para estabilizar la composición, puesto que ninguno de estos dos documentos hace mención al problema de la degradación proteolítica de derivados de somatostatina y mucho menos, a alguna manera de encontrar la estabilidad de dichos principios activos para la administración parenteral.

En contraste, la solicitud en estudio sí hace una identificación plena de esta circunstancia en la página 6 entre las líneas 12 a 17 donde se pone de manifiesto que: *“debido a la degradación proteolítica de los análogos de somatostatina de la presente*

4

invención, es altamente deseable el suministro sistémico, por ejemplo la administración parentela. Sin embargo, la administración parenteral puede ser muy dolorosa en el sitio de la administración, en especial en la administración repetida."

Aún más, la solicitud en estudio se refiere a formulaciones **parenterales** adecuadas para inyección. Teniendo en cuenta la dificultad conocida en la técnica anterior, la cual se expone desde la página 12, línea 20 hasta la página 13 línea 9 de la memoria descriptiva, donde se pone de manifiesto que: "*La solución se puede secar por congelación mediante un método convencional bajo condiciones asépticas para dar un **polvo para inyección**, el cual se puede utilizar **para reconstituir la solución deseada para administración parenteral poco antes de su administración**, mediante la mezcla del polvo con la cantidad deseada de solvente, por ejemplo con agua para inyecciones.*

De una manera alternativa, la presente invención proporciona, en otro aspecto, una composición para administración parenteral regulada a un pH 4 a aproximadamente 4.5, de preferencia a aproximadamente 4.2, y comprendiendo, como ingrediente activo, el Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo un lactato, mono- ó di-aspartato, succinato, de preferencia una di-sal de aspartato". Esto también se puede corroborar en los ejemplos 1 a 7 de la descripción, donde se disuelve el ácido tartárico y el manitol en agua para las inyecciones (páginas 18 y 19).

En ese orden de ideas, resulta claro que lo mencionado en D1 se aparta de las composiciones de la solicitud que son adecuadas para inyecciones, ya que de acuerdo con las enseñanzas de D1, la utilización de los ácidos orgánicos simplemente se hace para mejorar la **biodisponibilidad de la rispiridona**, sin tener presente la naturaleza estructural de dicho compuesto y mucho menos su comportamiento a diferentes valores de pH, principalmente a intervalos de pH ácidos.

Aunado a lo anterior, también debe quedar claro que D1 sugiere que las soluciones inyectables tienen de preferencia un pH de **5 a 6**, es decir, cercano al pH fisiológico. En consecuencia, una persona medianamente versada en la materia no encontraría ninguna motivación a partir de lo divulgado en D1 para combinarlo de alguna forma con lo revelado en D2, que **no** hace ninguna referencia a los problemas de la degradación proteolítica que experimenta la somatostatina y sus análogos.

En este sentido, es importante hacer énfasis sobre el hecho de que la anterioridad D2 (WO02/10192) no revela ni sugiere que se pueda considerar al ácido tartárico como un excipiente. En estricto sentido, es necesario señalar que la única mención que hace este documento en cuanto a ácidos orgánicos es que el compuesto A puede estar en la forma de sal de uno de ellos. Sin embargo, D2 de ninguna manera hace alusión a que el ácido tartárico sea parte de un sistema de

172
172

composición y mucho menos que se encuentre vinculado con la estabilidad de somatostatina o análogos cíclicos de la misma.

En conexión con lo anterior, resulta pertinente señalar que la invención en estudio se encuentra dirigida a composiciones farmacéuticas para la **administración parenteral**, tal como inyecciones subcutáneas, que comprenden tartrato y cuya presencia incrementa la estabilidad e induce una mayor tolerabilidad del agente activo en esta clase de formas de administración. Lo anterior, resulta ser inesperado principalmente cuando el efecto alcanzado mejora al ajustar el valor de pH entre 4 y 4.5, que es un intervalo ácido de pH y que se esperaría que la composición resultara ser más dolorosa en su administración en forma de inyección, debido a que es más ácida que el pH fisiológico.

En ese orden de ideas, una persona medianamente versada en la materia no esperaría que la inclusión de ácido tartárico en la composición provocara una **mayor tolerabilidad para la aplicación parenteral**, más para una inyección de tipo subcutáneo, toda vez que desde el punto de vista del pH que se maneja en el organismo que es cerca de 7.4, prácticamente neutro, resulta sorprendente que se pueda aplicar una solución **bastante ácida** sin presentar problemas laterales ocasionados por su marcada acidez y que a la vez, se mejore la estabilidad de la somatostatina o un derivado cíclico de la misma.

Adicionalmente, en cuanto al argumento descrito en la página 6 de la resolución impugnada en el penúltimo párrafo donde se dice que: *"Cabe aclarar, con respecto a la mayor tolerabilidad de la composición reclamada, que en la descripción no existe evidencia de dicha ventaja, frente composiciones similares que contengan otro excipiente, como, por ejemplo, otro ácido de los citados en D2."* Atentamente nos permitimos decir que la descripción es clara en establecer que se obtiene esta ventaja con las composiciones de la invención. Aún más, en la página 6, entre las líneas 18 a 22 se establece que las composiciones de la solicitud tienen propiedades particularmente interesantes en términos de una buena tolerabilidad. Si bien es cierto que no existen ejemplos ni estudios consignados en la solicitud que demuestren lo dicho por el solicitante, también es cierto que no es necesaria la presencia de dichas pruebas dentro de la descripción y mucho menos, de ejemplos comparativos con cada uno de los ácidos orgánicos señalados en D2. De hecho, la Decisión 486 no hace ninguna clase de requerimiento al respecto.

No obstante, como ya se mencionó en las anteriores respuestas, las composiciones resultan ser bien toleradas en ensayos clínicos con esta fórmula. El solicitante, aunque no incorporó esta información en la solicitud pues no pensó al momento de redactar la solicitud que sería necesario realizar demostraciones mediante ejemplos comparativos, encontró que no hubo la necesidad de emplear pHs más bajos para lograr composiciones estables, con lo cual la inyección habría sido menos tolerable, es decir, más dolorosa debido a la

gran diferencia de pH entre la composición amortiguada y el pH en el sitio de inyección.

En este sentido, los datos experimentales que se adjuntaron con nuestro memorial del 4 de febrero de 2010 demuestran la alta estabilidad del sistema amortiguado con tartrato como se menciona en la página 6 penúltimo párrafo de la descripción en comparación con otros sistemas de amortiguación que contienen otra clase de ácidos orgánicos, esto se logra demostrar mediante la reducción de productos de degradación luego de un tiempo prudencial y suficiente para evidenciar la estabilidad del agente activo dentro de las composiciones reclamadas.

En ese orden de ideas, nuevamente nos permitimos hacer énfasis sobre dichos resultados que al parecer fueron desestimados por esa oficina cuando afirma, sin ningún argumento técnico adicional y válido, que: *"Al respecto cabe aclarar, que el solicitante ya había mencionado en la descripción que la composición reclamada es estable por 24 meses de 2-8°C, protegida de la luz (Fl. 22), lo cual como ya se vio, fue tenido en cuenta en el análisis de nivel inventivo."*(¿?)

En efecto, como el señor examinador en sus actuaciones anteriores manifestó la necesidad de datos comparativos, el solicitante anexó información valiosa en cuanto a la manera como se había llevado a cabo la experimentación que corrobora lo expuesto en la página 6, entre las líneas 18 a 22 de la memoria descriptiva.

Se expuso que viales 6R para inyección se rellenaron con 3 mg/ml de solución amortiguada de SOM230 y se taparon con tapas para liofilización IIR 20 MM grises y cubiertas de aluminio 20 NA/NA. La solución se mantuvo a 60°C en una posición derecha a una humedad relativa de 60% por un periodo de 4 semanas. Los productos de degradación se analizaron mediante cromatografía HPLC y los resultados se muestran en el anexo.

En efecto, en las gráficas anexas se puede observar como al intervalo de pH de entre 4 y 4.5 la cantidad de productos de degradación para las soluciones que contienen tartrato (*) presentan cantidades más bajas cuando se comparan con aquellas soluciones donde se realiza la amortiguación con otros sistemas, como acetato, lactato, glicina o sin sistema de amortiguación. Esto a todas luces, no habría podido ser susceptible de derivación aparente por una persona versada en la técnica a partir de las enseñanzas de D1 y D2.

Es claro entonces que D1 no hace ningún tipo de mención en cuanto a que el agente activo sea el compuesto de fórmula (II). Además, tampoco hace alusión a una ruta de administración diferente a la nasal. Por consiguiente, una persona medianamente versada en la materia técnica que se encontrara enfrentada con el problema anteriormente planteado, es decir, de proporcionar una composición

174
174

farmacéutica tolerable y altamente estable para ser inyectada en un paciente, no encontraría ninguna clase de motivación para combinar las enseñanzas de D1 con lo reportado en D2.

En consecuencia, respetuosamente nos permitimos decir que la invención en estudio no fue analizada de manera adecuada pues se trató de demostrar una supuesta obviedad de las composiciones reclamadas con base en documentos que no muestran de manera evidente composiciones de somatostatina o análogos cíclicos de la misma estabilizados gracias a la presencia de ácido tartárico en un pH ácido y específico de 4 a 4.5.

Es más, en la resolución impugnada siempre se parte de la solución planteada en la solicitud sin hacer un esfuerzo por entender el problema y dejando por un instante de lado la solución encontrada por el solicitante.

En ese orden de ideas, en la resolución impugnada ha debido demostrarse cómo una persona medianamente versada en la materia habría llegado de manera evidente a la combinación de los dos documentos citados, sin haber conocido previamente la presente invención, pues teniendo en cuenta el enfoque problema-solución, el documento D1 no versa para nada sobre el mismo problema solucionado por la solicitud y mucho menos, trata de solucionar uno semejante, ya que ni siquiera trata de estructuras moleculares parecidas a las complejas estructuras pépticas del compuesto activo de la presente invención.

En gracia de discusión, si la persona versada en la materia técnica hubiera considerado la interioridad D1, dicha persona habría tenido que escoger la forma de ácido tartárico a partir de un número de ácidos carboxílicos descritos en dicho documento, tal como ácido succínico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maléico, ácido masónico, ácido glutámico, ácido atípico, ácido glucónico y ácido glucuróico (véase el resumen de D1).

En cuanto a las características técnicas antes mencionadas, nos permitimos hacer hincapié en lo argumentado en la interpretación prejudicial 81-IP-2006 del Tribunal que ha establecido lo siguiente: *"Ante ello, es preciso definir lo que se entiende por "obvio" y por "evidente". **Lo obvio es aquello que salta a la vista de manera clara y directa; lo que se encuentra o pone delante de los ojos o que no tiene dificultad.** Mientras que **lo evidente es algo tan cierto y claro que nadie puede dudar racionalmente de ello;** se presenta de manera tan perceptible y manifiesta que muestra certeza y claridad¹. Como se podrá ver, la diferencia radica en lo "tan", de forma que algo que resulte obvio no es necesariamente evidente; empero lo que es evidente, es también obvio."* (El subrayado es nuestro)

¹ Diccionario de la Lengua Española. Vigésima Primera Edición. Madrid – España. 1992. Definiciones de evidente, evidencia y obvio. Pp. 655 y 1036.

Es claro que la presente invención no salta a la vista de una persona versada en la técnica cuando se cuenta con la información de D1, pues aún cuando dicha anterioridad sugería un cúmulo enorme de posibles ácidos carboxílicos, dicha información no era suficiente para prever cual de todos los ácidos carboxílicos allí mencionados era útil para una composición farmacéutica parenteral para un compuesto de la fórmula (II), no mencionado en D1, a fin de mantener la composición estable y libre de subproductos de degradación. Por consiguiente, es clara la violación de los artículos 14 y 18 de la Decisión por una indebida aplicación de la norma, en la medida que dicho artículo **18 exige que para que no haya nivel inventivo se requiere que la misma se derive de manera evidente** del estado de la técnica y en este caso como se comprueba con argumentos técnicos este supuesto fáctico de la norma no sucede.

1.2 Violación del artículo 28 de la Decisión 486 por una indebida aplicación de la norma basada en un error de interpretación de la misma.

Consideramos que la Resolución impugnada viola el artículo 28 de la Decisión 486, toda vez que no fueron tenidos en cuenta ni los resultados aportados por el solicitante en la memoria descriptiva en la página 48 y 49, ni los aportados con nuestra respuesta del 4 de febrero de 2010 debido a que erróneamente en la resolución se argumenta que “...en la descripción **no existe evidencia de dicha ventaja, frente a composiciones similares que contengan otro excipiente, como, por ejemplo, otro ácido de los citados en D2.**” (El resaltado es nuestro).

Dentro de este contexto, respetuosamente nos permitimos hacer énfasis sobre el hecho de que ningún artículo de la Decisión 486 establece cuales son los parámetros que deben cumplir los ejemplos y los resultados que ellos deben mostrar para que se puedan considerar como “evidencia”.

El único artículo que hace alguna alusión o referencia a los ejemplos es el artículo 28 de la Decisión 486. El mismo manifiesta que la descripción de la invención incluirá (literal e) “una **descripción de la mejor manera conocida** por el solicitante para ejecutar o llevar a la práctica la invención, utilizando **ejemplos** y referencias a los dibujos, **de ser éstos pertinentes;**” (El subrayado es nuestro).

En ningún momento el legislador andino está exigiendo parámetros para los ejemplos y los resultados que ellos deben mostrar. Dichas exigencias deben ser de carácter legal y no le corresponden en ningún momento al examinador de patentes quien solo aplica la norma ya que no tiene las facultades legales para adicionarla –como en este caso- o de interpretarla.

Es claro que el examinador está extralimitando sus alcances y funciones ya que deliberadamente está interpretando la norma andina cuando dicha función le corresponde al Tribunal Andino de Justicia. En ningún aparte del Decreto 2153 de 1992 se señala como función de esa Superintendencia y mucho menos de la

División de Nuevas Creaciones la interpretación de normas. Cito entonces el mencionado artículo en donde aparecen claras y específicas las funciones de esa División:

"Artículo 16.-Funciones de la División de Nuevas Creaciones. Son funciones de la división de nuevas creaciones:

1. *Tramitar las solicitudes de patentes de invención y de modelos de utilidad;*
2. *Tramitar las solicitudes de licencias obligatorias y de prórroga en los casos previstos en la ley;*
3. *Tramitar las licencias de explotación, traspasos, cambios de nombre y domicilio y prórrogas relacionadas con los modelos de utilidad;*
4. *Estudiar la procedencia de la caducidad de los derechos conferidos por las patentes y modelos de utilidad;*
5. *Llevar los archivos y registros de las patentes y modelos de utilidad;*
6. *Absolver las consultas de los asuntos atinentes a las funciones de la división;*
7. *Preparar el material para la elaboración de la Gaceta de la Propiedad Industrial en lo referente al área a su cargo;*
8. *Los demás que se le asignen de acuerdo con la naturaleza de la dependencia"*

Por el contrario, de conformidad con el "Reglamento Interno del Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina", Título I, Capítulo I, artículo 2 *"La misión jurisdiccional del Tribunal, en los límites de la competencia que le atribuye su Tratado de Creación, es la de declarar el derecho de la comunidad Andina y asegurar su aplicación e **interpretación uniforme en los Estados miembros.**"* (Subrayado fuera de texto). Lo anterior indica que solamente al Tribunal es a quien corresponde la interpretación de las normas y en ningún momento a la Superintendencia de Industria y Comercio, mucho menos al examinador de patentes quien en este caso no está aplicando una norma que es clara y no necesita interpretación, sino que está dando significados y alcances que la misma no tiene tomándose atribuciones que como bien quedó demostrado en este escrito no tienen ningún fundamento legal.

Así las cosas, resulta claro que no es obligatorio aportar ejemplos, estos solo se deben incluir en la solicitud a discreción del solicitante y cuando él los considere pertinente. Además, cuando el examinador afirma que no existe evidencia de dichas ventajas deja ver que no se tuvieron en cuenta los resultados anexados a nuestra respuesta del 4 de febrero de 2010, donde se demostraba lo expuesto en la memoria descriptiva, específicamente en la página 6, entre las líneas 18 a 22, en cuanto a la estabilidad de las composiciones reclamadas. De hecho en las gráficas aportadas se pone de manifiesto que al hacer la comparación de diferentes

177
177

composiciones con varios ácidos orgánicos como ácido acético, ácido láctico, ácido tartárico y sin ácido como control, se observa que la usar el sistema ácido tartárico-tartrato, la estabilidad mejora cuando se emplea el sistema a un pH entre 4 y 5.

2. Teniendo en cuenta lo dicho anteriormente, solicito a usted lo siguiente:

a) Que de conformidad con lo previsto por los artículos 3 (inciso 3); 35 (inciso 2) y 59 (inciso 2) del Código Contencioso Administrativo se consideren y se resuelvan TODOS los argumentos y TODAS las cuestiones planteadas así como las que aparezcan con motivo de este recurso.

b) Que se revoque la resolución No. 23370 emitida el 30 de abril de 2010 de marzo de 2010 expedida por el Superintendente de Industria y Comercio, y se proceda a conceder el privilegio de patente de invención a la solicitud de mi mandante con base en el estudio del capítulo reivindicatorio cuyas modificaciones se solicitaron y presentaron con mi memorial de 4 de febrero de 2010.

Señor Superintendente,

DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN
CC. 41.654.882
TP 20824 CSJ

REPUBLICA
DE COLOMBIA
MINISTERIO DE INDUSTRIA Y COMERCIO

11



Duplicado de la hoja 177

composiciones con varios ácidos orgánicos como ácido acético, ácido láctico, ácido tartárico y sin ácido como control, se observa que la usar el sistema ácido tartárico-tartrato, la estabilidad mejora cuando se emplea el sistema a un pH entre 4 y 5.

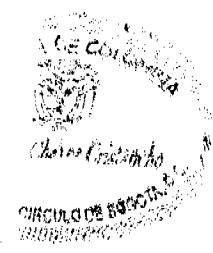
2. Teniendo en cuenta lo dicho anteriormente, solicito a usted lo siguiente:

a) Que de conformidad con lo previsto por los artículos 3 (inciso 3); 35 (inciso 2) y 59 (inciso 2) del Código Contencioso Administrativo se consideren y se resuelvan TODOS los argumentos y TODAS las cuestiones planteadas así como las que aparezcan con motivo de este recurso.

b) Que se revoque la resolución No. 23370 emitida el 30 de abril de 2010 de marzo de 2010 expedida por el Superintendente de Industria y Comercio, y se proceda a conceder el privilegio de patente de invención a la solicitud de mi mandante con base en el estudio del capítulo reivindicatorio cuyas modificaciones se solicitaron y presentaron con mi memorial de 4 de febrero de 2010.

Señor Superintendente,

DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN
C.C. 41.654.882 de Bogotá.
T.P. 20824 CSJ



PRESENTACION PERSONAL

El anterior escrito fue presentado ante el

NOTARIO CECILIO DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.

NOTARIO CECILIO DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.

D^a Dilia Rodríguez

Alfonso

quien exhibió la c.c. 41654882 Bogotá

y Tarjeta Profesional de

Fecha

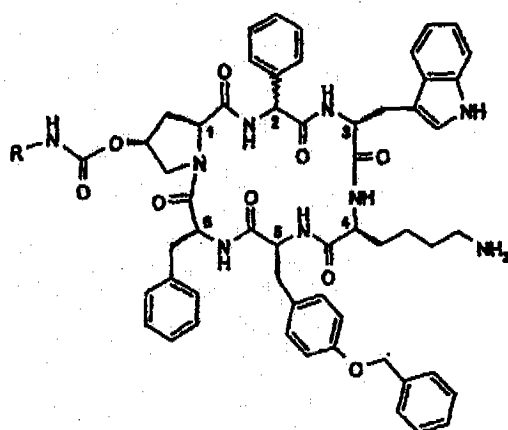
[Signature] 02 JUN 2010

Guillermo Chávez Cristancho
NOTARIO

[Signature]
Guillermo Chávez Cristancho
NOTARIO DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica parenteral adecuada para inyección, caracterizada porque comprende un
5 compuesto de la Fórmula II



- 15 en donde la configuración en C-2 es (R) ó (S), o una mezcla de las mismas, y

- en donde R es NR_1R_2 -alquileo de 2 a 6 átomos de carbono, o guanidina-alquileo de 2 a 6 átomos de carbono, y cada uno de R_1 y R_2 es independientemente H o alquilo de 1
20 a 4 átomos de carbono, en forma libre, en forma de sal, o en forma protegida, junto con ácido tartárico caracterizada además porque la composición se ajusta a un pH de 4 a 4.5.

2. La composición parenteral de acuerdo con la
25 reivindicación 1, caracterizada porque el compuesto de fórmula II es ciclo[{4-($\text{NH}_2\text{-C}_2\text{H}_4\text{-NH-CO-O-}$)Pro}-Phg-DTrp-Lys-Tyr(4-Bzl)-Phe] (Compuesto A), en donde Phg significa - $\text{HN-CH(C}_6\text{H}_5\text{)-CO-}$, y Bzl significa bencilo.

- 30 3. Una composición parenteral de acuerdo con la

reivindicación 1 ó 2, caracterizada porque el compuesto de fórmula II está en la forma de di-sal de aspartato.

4. Una composición parenteral de acuerdo con la
5 reivindicación 1, caracterizada porque es regulada a un pH de 4 a 4.5, y la cual comprende, como ingrediente activo, ciclo[{4-(NH₂-C₂H₄-NH-CO-O-)Pro}-Phg-DTrp-Lys-Tyr(4-Bzl)-Phe] en donde Phg significa -HN-CH(C₆H₅)-CO-, y Bzl significa bencilo o una sal farmacéuticamente aceptable del
10 mismo.

5. Una composición parenteral de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizada porque la composición se regula mediante un regulador de acetato/ácido acético,
15 lactato/ácido láctico, o glicina/HCl.

181
~~181~~

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS REACCIONES
RESPUESTA AL RECURSO DE REPOSICIÓN**

Radicación 05 130258
Clasificación Internacional (CIP) A61K 38/31; C07K7/06; C07K14/655

Patente de Invención ☒

Vía Nacional ☐

Vía PCT (Fase Nacional) ☒

Patente de Modelo de Utilidad ☐

Cap. I ☐

Cap. II ☒

No. Solicitud Internacional PCT/EP2004/006794

Fecha de Presentación Internacional 23/Junio/2004.

Título de la invención: "Composición Farmacéutica que comprende análogos de Somatostatina cíclicos".

En atención al Recurso de Reposición interpuesto en contra de la resolución No. 23370 de fecha 30/04/2010, se presenta el siguiente concepto:

Documentos estudiados

Para el presente estudio se consideraron el capítulo descriptivo comprendido en los folios 5 a 59, el primer capítulo reivindicatorio de los folios 60 a 63, , el primer examen de fondo de los folios 115 a 120, la primera respuesta del solicitante de los folios 124 a 130, la primera modificación al capítulo reivindicatorio de los folios 131 a 132, el segundo examen de fondo de los folios 138 a 142, la segunda respuesta del solicitante de los folios 143 a 153, la Resolución de Negación 23370 de los folios 159 a 166, y el recurso de reposición de los folios 167 a 178 de la solicitud en estudio.

La presente solicitud reivindica los documentos de prioridad N° GB 0314695.8 de 24/06/2003.

Objeto de la Invención

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de una composición farmacéutica, que contiene un derivado de somatostatina, más tolerable y más estable.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una composición farmacéutica que contiene un análogo de somatostatina y ácido tartárico.

Respuesta a los Argumentos del Señor recurrente

FUNDAMENTOS DEL RECURSO

Violación de los artículos 14 y 18 de la Decisión 486 por una indebida aplicación de la norma basada en un error de interpretación de la misma.

En cuanto al documento D1 el recurrente argumenta.

"No obstante esa Superintendencia no se solicitó el capítulo reivindicatorio para proceder con el examen de patentabilidad, entramos a argumentar las consideraciones que la resolución impugnada No. 23370 realizó. [...] En efecto, al tener en cuenta el problema que se resuelve en la presente invención, el cual es proporcionar composiciones parenterales que sean de manera concomitante altamente estables y altamente tolerables, y no, como lo establece esa oficina, "obtener una composición farmacéutica estable por 24 meses de 2-8°C, protegida de la luz" se puede concluir que ninguno de los documentos citados por ese despacho versa sobre el mismo problema o trata de solucionar un problema similar [...] En contraste, la solicitud en estudio sí hace una identificación plena de esta circunstancia en la página 6 entre las líneas 12 a 17 donde se pone de manifiesto que: "debido a la degradación proteolítica de los análogos de somatostatina de la presente invención, es altamente deseable el suministro sistémico, por ejemplo la administración parenteral. Sin embargo, la administración parenteral puede ser muy dolorosa en el sitio de la administración, en especial en la administración repetida. [...] De una manera alternativa, la presente invención proporciona, en otro aspecto, una composición para administración parenteral regulada a un pH 4 a aproximadamente 4.5, de preferencia a aproximadamente 4.2, y comprendiendo, como ingrediente activo, el Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo un lactato, mono- ó di-aspartato, succinato, de preferencia una di-sal de aspartato". Esto también se puede corroborar en los ejemplos 1 a 7 de la descripción, donde se disuelve el ácido tartárico y el manitol en agua para las inyecciones (páginas 18 y 19).

En ese orden de ideas, resulta claro que lo mencionado en D1 se aparta de las composiciones de la solicitud que son adecuadas para inyecciones, ya que de acuerdo con las enseñanzas de D1, la utilización de los ácidos orgánicos simplemente se hace para mejorar la biodisponibilidad de la rispiridona [...] Aunado a lo anterior, también debe quedar claro que D1 sugiere que las soluciones inyectables tienen de preferencia un pH de 5 a 6, es decir, cercano al pH fisiológico. En consecuencia, una persona medianamente versada en la materia no encontrarla ninguna motivación a partir de lo divulgado en D1 para combinarlo de alguna forma con lo revelado en D2, que **no** hace ninguna referencia a los problemas de la degradación proteolítica que experimenta la somatostatina y sus análogos.

En cuanto a los argumentos presentados por el recurrente para el documento D1 US5616587 (antes D3), estos son aceptados por este Despacho porque si bien es cierto que se puede presentar cierta coincidencia en la forma de presentación y en la manera como se vehiculiza el principio activo, existe una marcada diferencia en las características del principio activo. En la presente solicitud se hace referencia a un hexapéptido cíclico, mientras que en D1(antes D3) se hace referencia a un compuesto derivado de 1,2-benzoxazol-piperidinil-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]pirimidinona. Por lo tanto estas diferencias estructurales no permiten a la persona del oficio medianamente versada en la materia derivar la invención de la presente solicitud.

En cuanto al documento D2 el recurrente argumenta

"En este sentido, es importante hacer énfasis sobre el hecho de qué la anterioridad D2 (WO02/10192) no revela ni sugiere que se pueda considerar al ácido tartárico como un excipiente. [...] D2 de ninguna manera hace alusión a que el ácido tartárico sea parte de un sistema de composición y mucho menos que se encuentre vinculado con la estabilidad de somatostatina o análogos cíclicos de la misma. En conexión con lo anterior, resulta pertinente señalar que la invención en estudio se encuentra dirigida a composiciones farmacéuticas para la administración parenteral, tal como inyecciones subcutáneas, que comprenden tartrato y cuya presencia incrementa la estabilidad e induce una mayor tolerabilidad del agente activo en esta clase de formas de administración. Lo anterior, resulta ser inesperado principalmente cuando el efecto alcanzado mejora al ajustar el valor de pH entre 4 y 4.5, que es un intervalo ácido de pH y que se esperaría que la composición resultara ser más dolorosa en su administración en forma de inyección, debido a que es más ácida que el pH fisiológico [...] y que a la vez, se mejore la estabilidad

de la somatostatina o un derivado cíclico de la misma.

[...] En efecto, en las gráficas anexas se puede observar como al intervalo de pH de entre 4 y 4.5 la cantidad de productos de degradación para las soluciones que contienen tartrato (*) presentan cantidades más bajas cuando se comparan con aquellas soluciones donde se realiza la amortiguación con otros sistemas, como acetato, lactato, glicina o sin sistema de amortiguación. Esto a todas luces, no habría podido ser susceptible de derivación aparente por una persona versada en la técnica a partir de las enseñanzas de D1 y D2. [...] En consecuencia, respetuosamente nos permitimos decir que la invención en estudio no fue analizada de manera adecuada pues se trató de demostrar una supuesta obviedad de las composiciones reclamadas con base en documentos que no muestran de manera evidente composiciones de somatostatina o análogos cíclicos de la misma estabilizados gracias a la presencia de ácido tartárico en un pH ácido y específico de 4 a 4.5. [...] En ese orden de ideas, en la resolución impugnada ha debido demostrarse cómo una persona medianamente versada en la materia habría llegado de manera evidente a la combinación de los dos documentos citados, sin haber conocido previamente la presente invención, pues teniendo en cuenta el enfoque problema-solución, el documento D1 no versa para nada sobre el mismo problema solucionado por la solicitud y mucho menos, trata de solucionar uno semejante, ya que ni siquiera trata de estructuras moleculares parecidas a las complejas estructuras pépticas del compuesto activo de la presente invención.

Se aclara al recurrente que D2 si sigue siendo un documento válido para afectar el nivel inventivo de la solicitud toda vez que revela el compuesto de fórmula II como se dijo en su momento en la Resolución de Negación 23370 en la página 4, folio 162 y las composiciones farmacéuticas que los contienen, entre ellas las formulaciones de tipo parenteral (Ver folio 110, página 15 último párrafo), con uno o más vehículos o diluentes (Ver folio 111, página 24, reivindicación 8).

Sin embargo, teniendo en cuenta que al recurrente le asiste la razón que sus datos experimentales adjuntados con el memorial del 4 de febrero de 2010 no fueron tenidos en cuenta durante el trámite de la solicitud, este Despacho considera necesario Revocar la Resolución de Negación 23370 y devolver el expediente a estudio para tal fin.

Conclusión

Teniendo en cuenta lo anterior, se recomienda revocar la resolución No 23370 donde se niega el privilegio solicitado para las reivindicaciones 1 – 6 (folios 131 – 132) y en su lugar, devolver a estudio la solicitud para efecto de un nuevo pronunciamiento sobre la patentabilidad de la invención.

Bogotá, D. C.,

Elaborado por: Jacqueline Alfonso.

Revisado por: Consuelo Leguizamón.

Aprobado por: Jose Luis Salazar López.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 19388

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/05-130258

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

En ejercicio de sus facultades legales, especialmente de las conferidas en el numeral
34 del artículo 3º del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO

PRIMERO: Que mediante Resolución N° 23370 de 30 de abril de 2010, la Superintendencia de industria y Comercio denegó la patente de invención a la creación denominada "COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE ANÁLOGOS DE SOMATOSTATINA CÍCLICOS", con fundamento en el artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, al estimar que la materia que se pretende reivindicar carece de nivel inventivo.

SEGUNDO: Que mediante escrito radicado en esta Entidad el 02 de junio de 2010, con el número 05-130258-00011-0000, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, la doctora Dilia María Rodríguez D'Aleman en su calidad de apoderada de la sociedad Novartis AG., interpuso recurso de reposición contra la citada resolución, con fundamento en los argumentos que a continuación se sintetizan:

En primera medida, la recurrente manifiesta que no se encuentra de acuerdo con lo manifestado en la resolución impugnada, toda vez que ésta carece de un enfoque adecuado de conformidad con las normas, jurisprudencia y normas técnicas que existen para poder desvirtuar el nivel inventivo de una solicitud de patente de invención. Adicionalmente, agrega que existe una violación a los artículos 14 y 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, pues los documentos tomados como anterioridades por este Despacho no sugieren que un intervalo de pH ácido junto con un excipiente como el ácido tartárico puedan mejorar la estabilidad de análogos de somatostatina cíclicos.

De igual forma, la apoderada afirma que el documento D1 está referido a composiciones de risperidona, donde los ácidos orgánicos son agregados para incrementar la solubilidad de dicho ingrediente activo y no hace referencia alguna a *"que se pudiera presentar alguna clase de degradación proteolítica del componente activo, pues la risperidona no es un péptido"* (Fl. 170).

Por otra parte, argumenta que la anterioridad D2 *"no revela ni sugiere que se pueda considerar el ácido tartárico como un excipiente"* (Fl. 171), así como tampoco menciona que dicho ácido sea parte de un sistema de composición y que se encuentre vinculado con la estabilidad de somatostatina o análogos cíclicos de la misma. Por lo tanto, una persona medianamente versada en la materia técnica *"no esperaría que la inclusión de ácido tartárico en la composición provocara una mayor tolerabilidad para la aplicación parenteral, más para una inyección de tipo subcutáneo, toda vez que desde el punto de vista del pH que se maneja en el organismo que es cerca de 7.4, prácticamente neutro, resulta sorprendente que se pueda aplicar una solución bastante ácida, sin presentar problemas laterales ocasionados por su marcada acidez y que a la vez, se mejore la estabilidad de la somatostatina o un derivado cíclico de la misma"* (Fl. 172).- negrillas y subrayas del original.

Asimismo, la recurrente expresa que los datos experimentales de la solicitud sí demuestran la alta estabilidad del sistema amortiguado con tartárico, tal como se menciona en la descripción de la misma cuando se compara con otros sistemas de amortiguación que contienen otra clase de

Página 1 de 3

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 19388

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/05-130258

ácidos orgánicos, pero tales resultados no fueron considerados por esta Oficina. Adicionalmente, menciona que *"en las gráficas anexas se puede observar como al intervalo de pH de entre 4 y 4.5 la cantidad de productos de degradación para las soluciones que contiene tártaro presentan cantidades más bajas cuando se comparan con aquellas soluciones donde se realiza la amortiguación con otros sistemas, como acetato, lactato, glicina o sin sistema de amortiguación. Esto a todas luces, no habría podido ser susceptible de derivación aparente por una persona versada en la técnica a partir de las enseñanzas de D1 y D2"* (Fl. 173).

Por lo expuesto en los párrafos precedentes, la apoderada solicita que se revoque la decisión impugnada y se proceda a conceder el privilegio de la patente de invención a la solicitud presentada.

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

Como primera medida, con relación a los argumentos presentados frente a la anterioridad D1, estos son aceptados por este Despacho, toda vez que si bien es cierto que se puede presentar cierta coincidencia en la forma de presentación y en la manera como se vehiculiza el principio activo, existe una marcada diferencia en las características del principio activo, ya que se observa que en la presente solicitud se refiere a un hexapéptido cíclico y en el documento D1 se hace alusión a un compuesto derivado de 1,2-benzodaxol-piperidinil-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]pirimidinina. Por lo tanto, estas diferencias estructurales no permiten a la persona medianamente versada en la materia técnica derivar la invención de la presente solicitud.

De otra parte, en lo referente al documento D2, esta Oficina le aclara a la recurrente que esta anterioridad sigue siendo un documento válido para afectar el nivel inventivo de la solicitud, pues revela el compuesto de fórmula II y las composiciones farmacéuticas que los contienen, entre ellas las formulaciones de tipo parental (Fl. 110, pág. 15, último párrafo) con uno o más vehículos o diluentes (Fl. 111, pág. 24, reivindicación 8).

No obstante lo anterior, este Despacho observa que al recurrente le asiste la razón, toda vez que los datos experimentales allegados al expediente el día 4 de febrero de 2010 (Fls. 148 a 153) como respuesta del Oficio No. 12877, notificado por fijación en lista el 20 de noviembre de 2009, no fueron tenidos en cuenta para realizar el examen de patentabilidad de la solicitud presentada. Por lo anterior, se debe efectuar un nuevo examen de patentabilidad que tenga en cuenta, además, el escrito de fecha 4 de febrero de 2010.

En consecuencia, teniendo en cuenta las consideraciones antes expuestas, se encuentra que es procedente revocar la resolución impugnada y proseguir el trámite legalmente previsto.

RESUELVE

ARTÍCULO PRIMERO: Revocar la decisión contenida en la Resolución N° 23370 de 30 de abril de 2010, por medio de la cual se negó la solicitud en trámite.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 19388

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/05-130258

ARTÍCULO SEGUNDO: Enviar el expediente a la Dirección de Nuevas Creaciones, para que se disponga lo relacionado con el examen de patentabilidad previsto en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

ARTÍCULO TERCERO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución a la doctora Dilia María Rodríguez D'Aleman en su calidad de apoderada de la sociedad Novartis AG., o a quien haga sus veces, entregándole copia de la misma.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los 29 Mar 2012

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


JOSE MIGUEL DE LA CALLE RESTREPO

Doctora
DILIA M. RODRÍGUEZ D'ALEMAN
Carrera 11 N° 86-53 Piso 6
Bogotá D.C

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

187
187SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DETALLE DE NOTIFICACION DE PROVIDENCIA

COMO CONTINUAR LA CONSULTA	
RESOLUCION 19388 de fecha 29/03/2012	
Establece Notificar a:	RODRIGUEZ D'ALEMAN DILIA MARIA
Con notificación directamente a:	RODRIGUEZ D'ALEMAN DILIA MARIA
Vinculación del Notificado al Asunto:	OPOSITOR
Notificación:	POR LISTADO ≈ Listado No. : 70, Consecutivo No. 9677 del Año 2012 • NOTIFICAR
Fechas del Edicto (dd/mm/aaaa):	FIJADO el: 13/04/2012 y DESFIJADO el 26/04/2012
Fecha de Notificación:	26/04/2012 (dd/mm/aaaa)
Forma de Comunicar la Notificación:	LOCAL
Fecha V/miento Notificación Personal:	12/04/2012 (dd/mm/aaaa)
Fecha de Ejecutoria Individual:	26/04/2012 (dd/mm/aaaa)
Despacho Comisorio:	
Renuncia a Término:	
Estado General de la providencia • RESOLUCION 19388 de fecha 29/03/2012 • (en fecha:2012-10-23 14:31:13.000)	
Fecha de Notificación	26/04/2012 (dd/mm/aaaa) con base a datos del sistema
Fecha de Ejecutoria	26/04/2012 (dd/mm/aaaa) Dispuesta por el Sistema con base en datos relacionados
Correspondencia Remitida a la(s) siguiente(s) direccion(es)	
CARRERA 11 NO. 86-53 PISO 6 de la ciudad de BOGOTA D.C. , Procesada en fecha 29/03/2012	
Estado de Correspondencia: ENVIADO , de fecha 2012-04-03 08:00:00	



Salir

D3

188
188

The Theory and Practice of Industrial Pharmacy

LEON LACHMAN, Ph.D.
Lachman Consultant Services, Inc.
Garden City, New York

HERBERT A. LIEBERMAN, Ph.D.
H. H. Lieberman Associates, Inc.
Consultant Services
Livingston, New Jersey

JOSEPH L. KANIG, Ph.D.
Kanig Consulting and Research Associates, Inc.
Ridgefield, Connecticut

THIRD EDITION



LEA & FEBIGER • 1986 • PHILADELPHIA

189

Solutes

The physical and chemical purity of solutes used for sterile preparations must also be exceptional. Obviously, contaminants entering a product with a solute have the same effect as if they entered via the vehicle. Even small traces of contaminants may be detrimental to products, necessitating purification of the solute. For a few substances (for example, ascorbic acid and calcium gluconate), special parenteral grades are commercially available.

In addition, solutes should be free from microbial and pyrogenic contamination. This entails not only proper quality of the chemical as procured but storage conditions designed to prevent contamination, particularly after a container has been opened. Preferably, production lots should be designed to use the entire contents of packages of chemicals whenever possible.

Added Substances. Substances added to a product to enhance its stability are essential for almost every product.¹³ Such substances include solubilizers, antioxidants, chelating agents, buffers, tonicity contributors, antibacterial agents, antifungal agents, hydrolysis inhibitors, antifoaming agents, and numerous other substances for specialized purposes. At the same time, these agents must be prevented from adversely affecting the product. In general, added substances must be nontoxic in the quantity administered to the patient. They should not interfere with the therapeutic efficacy nor with the assay of the active therapeutic compound. They must also be present and active when needed

throughout the useful life of the product. Therefore, these agents must be selected with great care, and they must be evaluated as to their effect upon the entire formulation. An extensive review of excipients used in parenteral products and the means for adjusting pH of these products has recently been published and should be referred to for more detailed information.¹⁴ Table 22-1 provides a list, adapted from that review, of excipients commonly used in commercial parenteral products.

Antibacterial Agents. Antibacterial agents in bacteriostatic concentration must be included in the formulation of products packaged in multiple dose vials, and are often included in formulations to be sterilized by marginal processes or made by aseptic manipulation. The requirements of activity, stability, and effectiveness of antibacterial agents in parenterals have been reviewed in published papers.¹⁵⁻¹⁷

Antioxidants. Antioxidants, included in many formulations to protect a therapeutic agent susceptible to oxidation, particularly under the accelerated conditions of thermal sterilization, may function in at least two ways, i.e., (1) by being preferentially oxidized (reducing agents) and thereby gradually used up, or (2) by blocking an oxidative chain reaction in which they are not usually consumed. In addition, certain compounds have been found to act as synergists, increasing the effectiveness of antioxidants, particularly those blocking oxidative reactions. A fourth group of compounds are useful in this connection in that they complex with catalysts that otherwise would accelerate the

TABLE 22-1. Excipients Used for Commercial Parenteral Products

Excipients	Concentration Range (%)
Antimicrobial Preservatives	
Benzyl alcohol	0.5-10.0
Benzenethonium chloride	0.01
Butylparaben	0.015
Chlorobutanol	0.25-0.5
Metacresol	0.1-0.25
Methylparaben	0.01-0.18
Myristylglymona picolinium chloride	0.17
Phenol	0.085-0.5
Phenylmercuric nitrate	0.001
Propylparaben	0.005-0.035
Thimerosal	0.001-0.02
Solubilizers, Wetting Agents, or Emulsifiers	
Dimethylacetamide	0.01
Diethyl sodium sulfosuccinate	0.015
Egg yolk phospholipid	1.2
Ethyl alcohol	0.61-49.0
Ethyl lactate	0.1
Glycerin	14.6-25.0

770
190

Excipients	Concentration Range (%)
<i>Solubilizers, Wetting Agents, or Emulsifiers—continued</i>	
Lecithin	0.5–2.3
PEG-40 castor oil	7.0–11.5
Polyethylene glycol 300	0.01–50.0
Polysorbate 20	0.01
Polysorbate 40	0.05
Polysorbate 80	0.04–4.0
Povidone	0.2–1.0
Propylene glycol	0.2–50.0
Sodium desoxycholate	0.21
Sorbitan monopalmitate	0.05
Theophylline	5.0
<i>Buffers</i>	
Acetic acid	0.22
Adipic acid	1.0
Benzic acid and sodium benzoate	5.0
Citric acid	0.5
Lactic acid	0.1
Maleic acid	1.6
Potassium phosphate	0.1
Sodium phosphate monobasic	1.7
Sodium phosphate dibasic	0.71
Sodium acetate	0.8
Sodium bicarbonate	0.005
Sodium carbonate	0.06
Sodium citrate	4.0
Sodium tartrate	1.2
Tartaric acid	0.65
<i>Bulking Substances or Tonicity Modifiers</i>	
Glycerin	1.6–2.25
Lactose	0.14–5.0
Mannitol	0.4–2.5
Dextrose	3.75–5.0
Sodium chloride	varies
Sodium sulfate	1.1
Sorbitol	2.0
<i>Suspending Agents</i>	
Gelatin	2.0
Methylcellulose	0.03–1.05
Pectin	0.2
Polyethylene glycol 4000	2.7–3.0
Sodium carboxymethylcellulose	0.05–0.75
Sorbitol solution	50.0
<i>Chelating Agents</i>	
Edetate disodium	0.00368–0.05
Edetate calcium disodium	0.04
Edetate tetrasodium	0.01
<i>Local Anesthetics</i>	
Procaine HCl	1.0
Benzyl alcohol	5
<i>Stabilizers</i>	
Creatinine	0.5–0.8
Glycine	1.5–2.25
Niacinamide	1.25–2.5
Sodium acetyltryptophanate	0.53
Sodium caprylate	0.4
Sodium saccharin	0.03

Adapted from Wang, Y.J., and Kowal, R.R.: J. Parent. Drug Assoc., 34:452, 1980.

191

oxidative reaction. Because of the differences in action, combinations of these agents are sometimes used. In Table 22-2, the more commonly employed antioxidants are listed according to the above four groupings. The reader is referred to the literature for more details concerning antioxidants and their activities.¹⁸⁻²⁰

It should also be mentioned that for those products in which oxygen enters into a degradative reaction, an antioxidant effect can be achieved by displacing oxygen (air) from contact with the product. Usually, this is accomplished by saturating the liquid with either nitrogen or carbon dioxide and sealing the final container after displacing the air above the product with the gas.

Higuchi and Schroeter have warned of the reactivity of bisulfites with drug molecules,²¹ and Halaby and Mattocks have warned of the potential toxicity of sodium bisulfite absorbed from peritoneal dialysis solutions.²²

Buffers. Buffers are added to maintain a required pH for many products; a change in pH may cause significant alterations in the rate of degradative reactions. Changes in pH may occur during storage as a result of the dissolving of glass constituents in the product, release of constituents from rubber closures or plastic components in contact with the product, dissolving of gases and vapors from the airspace in the container and diffusion through the rubber or plastic component, or reactions within the product.

Buffers must have the capacity to maintain the pH of the product against these influences, but not enough to prevent the body fluids from overwhelming the buffer following administration. In most cases, the biologic effectiveness of the drug is maximum at or near the biologic fluid pH rather than at the stabilizing pH of the injected product.

Acetates, citrates, and phosphates are the principal buffer systems used, but buffer systems making use of other ingredients in the formulation are often used to reduce the total number of ingredients in the product. Buffer systems must be selected with consideration of their effective range, concentration, and chemical effect on the total product. These factors have been reviewed by Windheuser.²³

Tonicity Contributors. Compounds contributing to the isotonicity of a product reduce the pain of injection in areas with nerve endings. Buffers may serve as tonicity contributors as well as stabilizers for the pH. Other added substances also contribute to the colligative properties of the preparation. Whenever possible such dual activity is desirable.

Although the freezing point depression of the solution is most frequently used to determine whether a solution is isotonic, isotonicity actually depends on the permeability of a living semipermeable membrane that separates the solution from a biologic cell system. Most frequently, for sterile pharmaceutical preparations, the membrane concerned is the one enclosing the red blood cells. Therefore, a preparation cannot be considered to be isotonic until it has been tested in a biologic system. A hemolytic method, using red blood cells, has been described.^{24,25} Isotonicity values for various drugs have been recorded.²⁶⁻²⁹ Testing by such a method becomes even more important when all or part of the water is replaced with another solvent, since dissociation is different when water is displaced by another solvent.

TABLE 22-2. Antioxidants Used in Sterile Products

Compound	Usual Concentration (%)
Antioxidants (reducing agents)	
Ascorbic acid	0.02-0.1
Sodium bisulfite	0.1-0.15
Sodium metabisulfite	0.1-0.15
Sodium formaldehyde sulfoxylate	0.1-0.15
Thiourea	0.005
Antioxidants (blocking agents)	
Ascorbic acid esters	0.01-0.015
Butyl hydroxytoluene (BHT)	0.005-0.02
Tocopherols	0.05-0.075
Synergists	
Ascorbic acid	0.01-0.05
Citric acid	0.005-0.01
Citraconic acid	0.03-0.45
Phosphoric acid	0.005-0.01
Tartaric acid	0.01-0.02
Chelating agents	
Ethylenediaminetetraacetic acid salts	0.01-0.075

Containers

Containers are in intimate contact with the product. No container presently available is totally nonreactive, particularly with aqueous solutions. Both the chemical and physical characteristics affect the stability of the product, but the physical characteristics are given primary consideration in the selection of a protective container.

Glass containers traditionally have been used for sterile products, many of which are closed with rubber stoppers. Interest in plastic con-

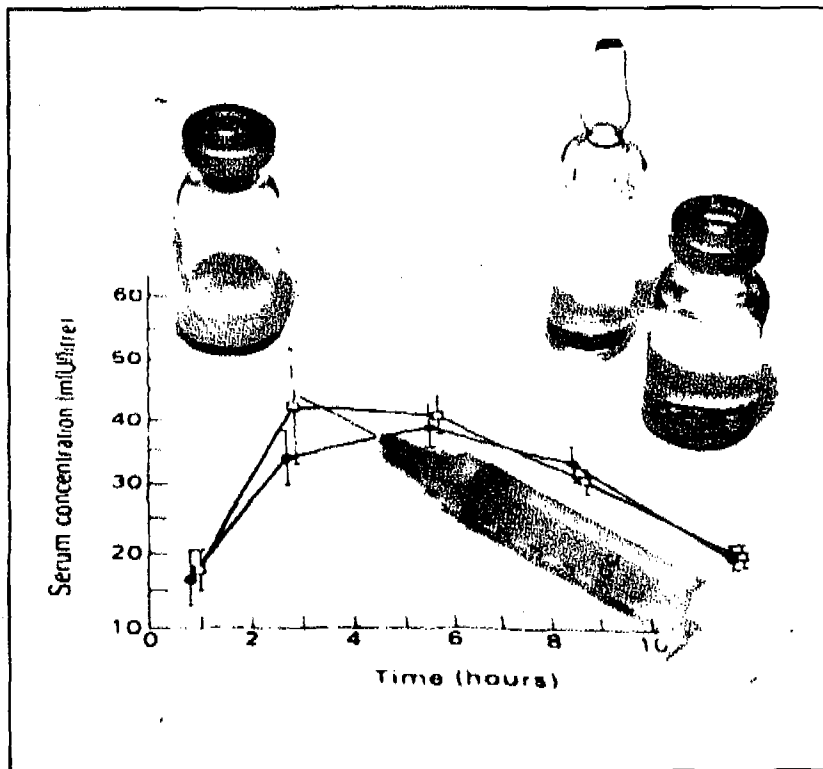
194
192

D7

Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications Volume 1

Second Edition, Revised and Expanded

Edited by Kenneth E. Avis,
Herbert A. Lieberman and Leon Lachman



175
193

Library of Congress Cataloging - in - Publication Data

Pharmaceutical dosage forms, parenteral medications / edited by
Kenneth E. Avis, Herbert A. Lieberman, and Leon Lachman. -- 2nd ed.
rev. and expanded.

p. cm.

Includes bibliographical references and index.

ISBN 0-8247-8576-2 (v. 1 : alk. paper)

1. Parenteral solutions. 2. Pharmaceutical technology. I. Avis,
Kenneth E. II. Lieberman, Herbert A.
III. Lachman, Leon.

[DNLM: 1. Infusions, Parenteral. 2. Technology, Pharmaceutical.

~WB 354 P538

RS201.P37P48 1982

615'.19--dc20

DNLM/DLC

for Library of Congress

91-38063
CIP

This book is printed on acid-free paper.

Copyright © 1992 by MARCEL DEKKER, INC. All Rights Reserved

Neither this book nor any part may be reproduced or transmitted in any form
or by any means, electronic or mechanical, including photocopying, micro-
filming, and recording, or by any information storage and retrieval system,
without permission in writing from the publisher.

MARCEL DEKKER, INC.
270 Madison Avenue, New York, New York 10016

Current printing (last digit):
10

PRINTED IN THE UNITED STATES OF AMERICA

lumens (e.g., 500 footcandles) and exposed for 4 weeks, with weekly examinations. If a perceptible color change, pH shift, or precipitation occurs in solid or solution in clear ampuls, the compound can be considered potentially light sensitive and should be handled accordingly. Significant changes may become a limitation to the physical stability of the drug in the dry state or in the formulation even if chemical stability is not significantly affected.

Effect of Oxygen

To study the effect of oxygen on a drug substance as well as a solution of drug substance, appropriate samples are placed into ampuls. Prior to sealing, the headspace is evacuated and purged with an inert gas such as argon or nitrogen. Air headspace samples are used as positive controls. Samples are placed at 75°C for 1 week and analyzed. The effect of oxidation is most noticeable when using smaller amounts of drug. Significant oxidation may be evident by potency loss, color change, or both.

Following are general methods used to reduce or eliminate oxidation of parenterals during preformulation experiments:

1. Purging the solution or suspension and container headspace with an inert gas such as nitrogen or argon
2. Use of antioxidants such as sodium bisulfite, sodium sulfite, and sodium formaldehyde sulfoxylate
3. Use of complexing agents such as edetate disodium, which is known to complex trace metal ions capable of accelerating oxidative reactions
4. Use of well-sealed containers such as ampuls and avoiding the use of multiple-dose vials

pH-Stability Profile

A pH-stability profile experiment is performed with solution samples between pH 2 and 12 at a selected elevated temperature. Analytically prepared solutions, close to the desired product concentration (should it be known), are prepared using buffer solutions within the selected pH range and filled into ampuls. The samples are placed into a constant-temperature bath or oven and maintained at specific temperatures between 55 and 95°C for 2 weeks. Here again the air headspace of ampuls is replaced with nitrogen or argon to avoid any oxidative effects.

At preselected preset intervals, samples are quenched and assayed by a procedure that separates the parent drug from degradation product(s). The data are plotted on rectilinear paper as shown in Figure 15. The pH range of maximum stability is usually evident by inspection. This would be the range recommended for formulation development.

This procedure may be used for samples remaining in solution over the pH range studied. An accurate assessment of pH stability for suspensions that may form within the pH range studied is not possible since only the fraction of drug in solution is able to undergo reaction. If the fraction of drug in solution is very small and the approach to equilibrium solubility is slow, the compound could appear more stable than expected. For example, an amine hydrochloride with a pK_a value of 5 in a pH 8 solution would have only 1 part in solution as the more soluble protonated species, whereas 999 parts would exist as the less soluble free base.

195

and Agharkar

weekly examination occurs in solid tentially light ges may become e or in the d.

a solution of Prior to sealing, as argon or . Samples are tion is most notice n may be evi-

oxidation of

dispace with an sulfite, and

which is known. idative reactions adding the use of

samples between prepared solu be known), are e and filled into bath or oven for 2 weeks. ogen or argon to

and assayed by a product(s). The

The pH range of could be the range

plution over the for suspensions since only the fra fraction of drug. lability is slow. e example, an n would have only whereas 999 parts

Preformulation Research

143

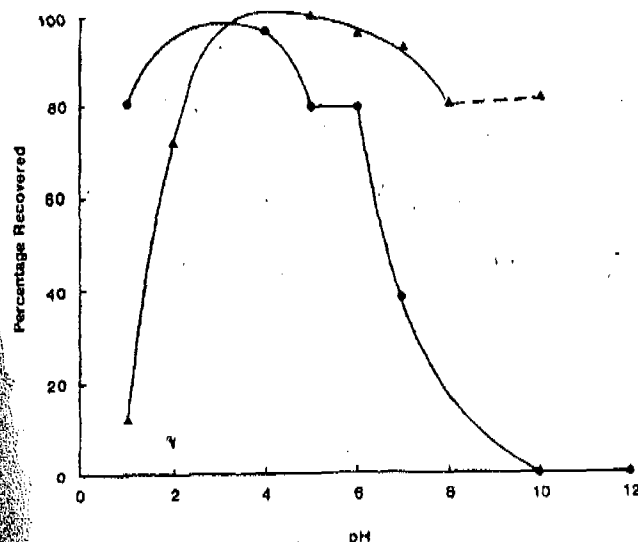


Figure 15 Typical accelerated pH stability profile for solutions of two experimental compounds. Conditions: ●, 1 week at 75°C; ▲, 8 days at 95°C. The dashed line indicates the drug was partially in suspension between pH 8 and 10.

Autoclaving Studies

Since autoclaving is a preferred means of achieving the sterility of solutions, stability determination of stability to autoclaving should be made. Ampuls containing solutions at the optimum pH range previously established are exposed to autoclaving conditions of 121°C at 30 psig for 20, 30, 45, and 90 minutes. The higher time points are used in an attempt to force degradation. Assay data are recorded together with evaluation of change in color, pH, and particulate matter content.

General Analysis Methods

Thin layer chromatography (TLC) has been classically used for analysis of formulation experiments. A more rapid technique, high-performance liquid chromatography (HPLC), has become popular, particularly with large numbers of samples because of the capability of automatic sampling. With TLC, the representing starting substance is quantitatively removed from the plate and eluted with the appropriate solvent. If the compound absorbs ultraviolet visible light, an absorbance reading is taken versus the standard at the appropriate wavelength.

198
196

THE PHARMACEUTICAL CODEX

Twelfth Edition

Principles and Practice of Pharmaceutics

Editor: Walter Lund



*Published by direction of the Council of the Royal Pharmaceutical Society of
Great Britain and prepared in the Pharmaceutics Division of the Society's
Department of Pharmaceutical Sciences*

London
THE PHARMACEUTICAL PRESS
1994

capillary walls. Larger molecules and colloids appear to be primarily absorbed and transported via the lymphatic vessels. Other factors that influence the rate and extent of absorption include capillary blood flow, hydrostatic and osmotic pressure differences, body movement, the extent of dissociation of the medicament, and the nature of the vehicle. The water solubility and lipophilicity of the molecule are also very important factors.

Where sustained release is required from a parenteral formulation it can be achieved by modifying the absorption of the medicament from the site of injection. Alternatively, for intravenous formulations it can be achieved by slow infusion. Slow absorption can be produced by chemical modification of the medicament, for example, aminophylline which hydrolyses to produce theophylline, or by modifications to the formulation. Intramuscular drugs which are formulated in water-miscible solvents such as propylene glycol may precipitate on dilution by tissue fluids, thus retarding absorption. Drugs formulated in oily solution will normally be absorbed very slowly from intramuscular injections. This is the basis of depot injections. In many cases the medicament for the depot injection must be chemically modified to find the most suitable ester, for example, testosterone propionate.

Adsorption of the medicament onto an insoluble material, for example, adsorption of insulin onto zinc salts, formation of colloids with dextran, and the use of implants have all been used as means of modifying the release of medicaments from intramuscular and subcutaneous injections.

Absorption of any medicament, presented as a suspension or dispersion and injected into the tissues, will be affected by the physicochemical characteristics of both the medicament and the vehicle. Polymorphic form, crystal size and habit, size distribution, surface area and concentration of the solid component, volume, pH, tonicity, viscosity, and the presence of adsorbents in the vehicle can all affect the rate of release of the medicament. Additives can also retard absorption. Adrenaline is often administered in conjunction with lignocaine as it causes a reduction in capillary blood flow, thus prolonging the local anaesthetic activity.

PREFORMULATION AND FORMULATION

Preformulation

During the development of a suitable formulation for the parenteral administration of a medicament, the physical, chemical, and biological prop-

erties of the medicament need to be assessed in order to make rational decisions on the following: selection of a suitable vehicle (aqueous or non-aqueous); selection of added substances or excipients (preservatives, antioxidants, buffers, solubilising agents, chelating agents, and tonicity adjusters); and the selection of containers and closures. Preformulation tests will normally include solubility measurements, analysis of the effects of common excipients on solubility and stability, measurement of the oxidation potential of the medicament, determination of the pH-stability profile, measurement of the osmolarity of the medicament in water over a range of concentrations, and assessment of the stability of the medicament to heat sterilisation.

pH

The solubility and stability of the medicament in water can be greatly affected by the pH of the solution. Many drugs that are administered parenterally are the salts of organic acids or bases. These salts are selected because of their water solubility. However, in these cases it is essential that extensive pH-solubility and pH-stability profiles are undertaken in order to determine the optimum pH for the formulation. Many organic salts (for example, acetate, mesylate, or sodium salts) have a considerable buffering capacity at higher concentrations. Nevertheless, many compounds are particularly susceptible to pH changes, which can be brought about by heat sterilisation, contact with containers and closures, degradation of the medicament, or dissolution of carbon dioxide from the headspace of the container. In these cases it is necessary to introduce a buffer.

The ideal pH of a parenteral product is 7.4, the pH of blood. Extreme deviation from this pH can cause complications.¹³ Above pH 9, tissue necrosis often occurs, whereas below pH 3 extreme pain is experienced at the site of injection. The acceptable pH range (3 to 10.5) for intravenous preparations is wider than the acceptable range for other routes (pH 4 to 9). This is because blood itself is an excellent buffer and it can dilute and distribute the solution throughout the circulatory system very rapidly. However, when administering intravenous parenterals at the extremes of the pH range care must be taken to avoid extravasation—accidental injection of the solution into the tissue surrounding the injection site—since this will also give rise to necrosis or pain.

Determination of the desired pH for a particular product will normally determine the choice of

199
197

buffer. For optimum solubility the pH of the buffer will be at least 2 pH units away from the pK_a of the salt being considered. However, this may not be the optimum pH for stability or for biological activity. When considering biological activity it must be remembered that once the product has been diluted and distributed to its site of action it will be exposed to physiological pH 7.4. In fact it is quite common for the active species to be the free base or even a metabolite of the species that has been administered. The pH for optimum biological activity is, therefore, very rarely a primary consideration in parenteral formulations. The desired pH is normally a compromise between the optimum for solubility, the optimum for stability, and the ideal of pH 7.4.

The most common buffers used in parenterals are acetate buffers (pH range 4 to 6), phosphate buffers (pH range 6 to 8), glutamate buffers (pH range 2 to 5 and 8.5 to 10.5), and citrate buffers (pH range 2 to 6). Buffers exert their greatest buffering capacity when the pH is equal to the pK_a of the buffer. Buffers are normally selected with a pK_a within 1 pH unit of the desired pH. Glutamate and citrate buffers have more than one pK_a , hence the wide pH range over which they may be used. The *British Pharmacopoeia* gives guidance on the selection of buffers for parenteral products and the subject is generally well covered in the literature.¹³

The Henderson-Hasselbalch equation is used to calculate the quantities of buffer species required to provide the desired pH:

$$pH = pK_a + \log \frac{C_{salt}}{C_{acid}}$$

where C_{salt} and C_{acid} are the molar concentrations of the salt form and acid form, respectively.

Oxidation and Antioxidants

Many drugs in aqueous solution are subject to oxidative degradation. Therefore, parenteral products that contain such drugs will frequently require the addition of an antioxidant. An antioxidant is an agent that has a lower oxidation potential than the drug and can be preferentially oxidised, until all of the oxygen present has been taken up, thus providing protection from oxidation for the drug molecule. A loss of antioxidant, during processing and during the first few weeks of storage of the product, is normally seen. The extent and the rate of this loss will be dependent upon the amount of oxygen present in the container and the redox potential of the antioxidant. For a description of the types,

choice, and effectiveness of antioxidants, see the Stability of Medicinal Products chapter.

For some medicaments that are susceptible to oxidation it may not be necessary to add an antioxidant and for some routes of administration (for example, intraspinal injections) the inclusion of antioxidants in the formulation is not permissible. The use of antioxidants can sometimes be avoided by reducing the amount of oxygen dissolved in solution and the amount present in the container headspace. This is achieved by sparging solutions with an inert gas, such as nitrogen, to displace the oxygen in solution before filling and by purging the container with inert gas both before and after filling. The amount of oxygen present will depend upon the efficiency of sparging and purging and on the speed with which the container is sealed after purging. The manufacturing process can be closely monitored by specialised equipment for monitoring dissolved and headspace oxygen.

Additionally, if the concentration of medicament is high in relation to the dissolved oxygen concentration and the injection volume is low, that is, less dissolved oxygen for a given concentration, then the amount of oxidation that might be expected will be small as a percentage of the total quantity of medicament. In these instances the loss of activity will be acceptably small and if the degradates do not have significant toxic effects the use of an antioxidant can be avoided.

Where the inclusion of an antioxidant in the formulation is necessary, it must have a lower oxidation potential than the medicament itself, otherwise oxygen will preferentially attack the medicament. The oxidation process involves the transfer of electrons and protons. A chemical oxidation-reduction reaction can be expressed as an equation:



Oxidation-reduction reactions are usually reversible and can be made to proceed in either direction. During an oxidation process there must be an electron donor and an electron acceptor. In any mixture of oxidation-reduction reagents the substance that has the greatest tendency to lose electrons is itself oxidised and, in addition, reduces all other substances. The tendency to lose electrons is determined by measuring the electromotive force. The Nernst equation defines the standard potential (E°) for an oxidation-reduction system:¹⁴

$$E = E^\circ - \frac{2.303RT}{nF} \log \frac{(B)^n}{(A)^2}$$