

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

ABOGADOS

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-001295- -00015-0000

Fecha: 2011-01-11 16:33:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 11

Re: PI.-F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "FORMA DE DOSIFICACIÓN ORAL DE MESILATO DE SAQUINAVIR".-Clase A61K 9/00.-Expediente número 06-001.295.-

1. Yo, **ALICIA LLOREDA RICAURTE**, mayor, vecina de esta ciudad, abogada titulada e identificada con la cédula de ciudadanía número 39.690.713 de Usaquén, Representante Legal en Bogotá, para todos los asuntos relacionados con la Propiedad Industrial de la sociedad **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**, organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza, domiciliada en Basilea, Suiza, atentamente manifiesto a usted que interpongo **RECURSO DE REPOSICIÓN** contra la Resolución Número **68389**, dictada por el señor Superintendente de Industria y Comercio el 9 de Diciembre de 2010 y notificada por Edicto fijado el 21 de Diciembre del mismo año, en cuanto hace a la negación del privilegio de patente de invención para la solicitud en referencia.

2. FUNDAMENTO MI RECURSO EN LOS SIGUIENTES HECHOS Y ARGUMENTOS TÉCNICOS Y JURÍDICOS

(1) Por medio de la Resolución Número **68389** se ha negado el privilegio de patente solicitado para la invención de la referencia, con base en una supuesta falta de Nivel Inventivo de la solicitud teniendo en cuenta la existencia de los documentos **US6039975 (D1)** y **WO9912527 (D2)**.

(2) De la lectura de la referida Resolución Número **68389** es evidente el análisis erróneo que hace ese Despacho del arte previo citado y la falta de consideración con respecto tanto del aporte que brinda la presente invención como de las características particulares que esta posee.

(3) Así mismo, de la lectura de la Resolución impugnada, es también claro que ese Despacho no repara en los argumentos esgrimidos en mi memorial de 11 de Junio de 2010, los cuales establecieron de forma incontrovertible el nivel inventivo que conlleva la solicitud denegada frente al estado del arte más próximo, y por lo

tanto ese Despacho afirma que *"De esta manera, teniendo en cuenta que el objetivo de la solicitud es proporcionar formas sólidas con alto contenido de saquinavir para mejorar el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente, es claro que el objeto reivindicado es una derivación evidente del estado de la técnica, ya que una persona medianamente versada en la materia estaría en capacidad de tomar las formulaciones de D1 y combinarlas con las enseñanzas de D2, para producir las formulaciones que se reivindican, con la expectativa de que también tuvieran altas dosis de saquinavir mejorando el cumplimiento del paciente"*.

Sobre este particular, me permito dirigir la atención de ese Despacho a los siguientes argumentos técnicos, por medio de los cuales se puede afirmar sin lugar a dudas que la materia revelada en la invención denegada, es merecedora del privilegio de patente solicitado ya que, contrario a la posición de esa Oficina, dicha materia sí cumple con el requisito de nivel inventivo tal como es exigido en el Artículo 18 de la Decisión Andina 486 de 2000, como me permito demostrar a continuación, siendo también dichos argumentos prueba de la violación del mencionado Artículo por parte de la SIC al negar el privilegio de patente solicitado.

(4) **La solicitud denegada brinda un aporte significativo al estado de la técnica que no es evidente a partir del arte previo.**

En primera instancia, me permito resaltar que la solicitud denegada proporciona una forma de dosificación farmacéutica que comprende de 60 a 80% de mesilato de saquinavir (como base libre), la cual facilita el tratamiento al paciente toda vez que disminuye el número de unidades de dosificación diarias que deben ser ingeridas, presentando además un patrón de disolución uniforme y rápido.

En conexión con este hecho me permito resaltar que, contrario a lo afirmado por la Resolución impugnada, **la presente solicitud no sólo busca obtener una forma de dosificación que contenga un alto contenido de saquinavir, sino una forma de dosificación que permita una muy buena biodisponibilidad del principio activo y un rápido perfil de disolución a pesar de tener dicho alto contenido de saquinavir.**

Es decir, la presente invención no sólo pretende aumentar la concentración del principio activo en la forma de dosificación, sino que busca hacer que este principio activo sea realmente absorbido en la cantidad necesaria por el paciente.

Este hecho se constituye en un gran aporte dentro del campo técnico de la invención toda vez que el saquinavir es una molécula muy hidrofóbica, clasificada como una molécula clase 4 en la Clasificación Biofarmacéutica (BCS), la cual tiene baja solubilidad y baja permeabilidad:

	High Solubility	Low Solubility
Extensive Metabolism	CLASS 1 High Solubility Extensive metabolism (Rapid dissolution and $\geq 70\%$ metabolism for Biowaiver)	CLASS 2 Low solubility Extensive metabolism
Poor metabolism	CLASS 3 High solubility Poor metabolism	CLASS 4 Low solubility Poor metabolism

La descripción de la solicitud denegada claramente explica las dificultades inherentes a la formulación del saquinavir:

"Las cápsulas de 200mg de INVIRASE® (saquinavir mesilato) tienen una baja biodisponibilidad oral, que se piensa que puede ser debida a su absorción incompleta y a un extenso metabolismo de primer paso [Physician's Desk Referente, 57ª e. (2003)]. El saquinavir mesilato tiene muy poca solubilidad en agua (es decir 2,2 mg/ml en agua, 0,08 mg/ml en jugo gástrico simulado y es prácticamente insoluble en jugo intestinal simulado a 25°C). Además, el fármaco presenta características de solubilidad dependientes del pH, teniendo una solubilidad limitada en jugo gástrico simulado siendo prácticamente insoluble en jugo intestinal simulado. La biodisponibilidad absoluta se sitúa en un valor promedio del 4% (CV 73%, intervalo 1-9%) en 8 voluntarios sanos que tomaron una dosis única de 600 mg (3 cápsulas de 200 mg) de saquinavir después de un desayuno con grasa abundante. Los valores de AUC y C_{máx} (n=6) de 24 horas del saquinavir después de la administración de una comida de muchas calorías son en promedio dos veces más elevadas que después de una comida de menos calorías. Se ha puesto de manifiesto que el efecto de la comida persiste durante 2 horas. Para lograr minimizar la variabilidad entre sujetos y el efecto de la comida del saquinavir mesilato observado en el hombre, sería deseable una forma sólida de dosificación oral que tuviera un perfil de disolución del saquinavir mesilato uniforme y rápido". (Páginas 2 y 3, descripción de la solicitud).

De esta forma, la presente invención resuelve este reto de la formulación en altas cantidades de un compuesto con baja solubilidad y biodisponibilidad como es el saquinavir, a través de una forma que emplea el medicamento micronizado con una alta carga por tableta y mantiene simultáneamente buenas propiedades de disolución, permitiendo al medicamento alcanzar niveles eficientes en los pacientes, en una sola administración, donde dicha forma de dosificación comprende de 60% a 80% de saquinavir mesilato, de 4% a 8% de polivinilpirrolidona, 4% a 10% de un

desintegrante seleccionado de croscarmelosa sódica y crospovidona, y de 3 a 10% de lactosa monohidratada (porcentajes en peso del núcleo).

En este sentido me permito resaltar que **la persona versada en la materia de ninguna manera podría predecir que si se tiene específicamente una formulación de mesilato de saquinavir como la que hace parte de la forma de dosificación farmacéutica oral de la invención se tendría una alta biodisponibilidad del principio activo**, lo que permite brindar en una sola ingestión la cantidad diaria requerida por el paciente.

- (5) **El documento D1 no buscar resolver el mismo problema que la invención denegada y no se refiere de ninguna manera a los problemas de solubilidad y biodisponibilidad del saquinavir.**

En la anteriormente referenciada Resolución Número **68389** ese Despacho asegura que para la persona versada en la materia sería evidente tomar como punto de partida las enseñanzas de **D1** y obtener la forma de dosificación farmacéutica que es objeto de la solicitud denegada.

Sobre este particular me permito señalar que la persona versada en la materia no tendría ninguna motivación para tomar como base las enseñanzas de **D1** toda vez que este documento está dirigido a resolver un problema totalmente diferente al que es solucionado por la presente invención.

Como se discutió anteriormente, la solicitud en estudio resuelve el problema de obtener formas de dosificación farmacéutica con cantidades altas de saquinavir (60 % a 80%) manteniendo una alta biodisponibilidad y un rápido perfil de disolución.

Contrario a esto, **el documento D1 busca obtener formas de dosificación que mantengan su integridad hasta llegar al colon y sólo allí liberen el principio activo, buscando una mejor absorción sistémica del principio activo y evitar el rompimiento o degradación de este al estar en contacto con los jugos gástricos:**

"Esta invención se relaciona con un sistema de liberación oral para liberar una cantidad precisa de un producto farmacéutico al colon sin una liberación prematura del producto en el tracto gastrointestinal (GI) superior". (Columna 1, líneas 7 a 10, D1).

"Es ventajoso e importante en un amplió número de maneras, un sistema de liberación oral que pueda dirigir de forma precisa medicamentos al colon sin una liberación prematura de los medicamentos al tracto GI

superior. Tal sistema de liberación puede ser usado para tratar más efectivamente enfermedades intestinales locales, como es colitis ulcerativa, porque este minimiza la absorción sistémica a través del tracto GI superior y de esta forma maximiza la cantidad de medicamento liberado en el colon. Así mismo, al usar este sistema de liberación, pueden evitarse formas de dosificación de enema, las cuales son frecuentemente imprácticas e inefectivas para la liberación del medicamento en el colon ascendente.

Para medicamentos que son absorbidos a través del colon, por ejemplo medicamentos de proteínas y péptidos, este sistema de liberación puede ser empleado para maximizar la absorción sistémica general de estos medicamentos. Al evitar la exposición de la proteína o péptido al tracto GI superior, la degradación intraluminal y la ruptura del medicamento pueden ser eliminadas en gran medida. Además, el tiempo de transito de medicamento más largo en el colon (17-24 horas) comparado con el intestino delgado (3-4 horas) tiende a mejorar la absorción sistémica global de estos medicamentos de péptidos y proteína". (Columna 1, líneas 16 a 36, D1, resaltado fuera de texto).

Así, el documento D1 no está encaminado de ninguna manera a buscar una forma de dosificación que permita aumentar la cantidad de principio activo administrado en una sola toma, brindando una alta biodisponibilidad de este, sino que se enfoca en buscar una forma de dosificación que permita liberar el medicamento únicamente cuando este llegue al colon.

Tomando en consideración lo anterior, la persona versada en la materia enfrentada al problema de obtener una forma de dosificación con una cantidad de mesilato de saquinavir de 60% a 80% no tendría ninguna razón para emplear las enseñanzas de D1, toda vez que este resuelve un problema completamente distinto.

Sumado a lo anterior, si bien en la columna 3, líneas 33 a 36 el documento D1 señala que: "*El sistema de liberación dirigida inventivo es particularmente adecuado para la liberación colónica de inhibidores de proteasa, como agentes útiles en combatir infecciones virales, como son retrovirus, y más específicamente virus de VIH*", este documento no señala de ninguna manera el saquinavir como medicamento preferido, ni se refiere o sugiere de modo alguno una posible problemática con respecto a la solubilidad de este principio activo.

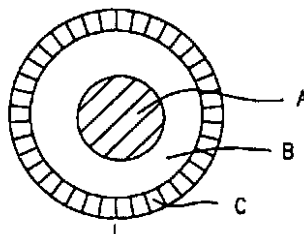
En este mismo sentido, el documento D1 emplea en el ejemplo 5 saquinavir, en forma de base libre, pero de ninguna manera muestra la solubilidad del núcleo allí obtenido y mucho menos resalta su comportamiento en un pH ácido, lo que no permitiría que la persona versada en la materia identificara ni el problema de solubilidad de este principio activo, ni una posible solución a este problema.

En vista de lo anterior, a partir de las enseñanzas de D1 la persona versada en la materia no podría si quiera plantearse el problema resuelto por la presente invención.

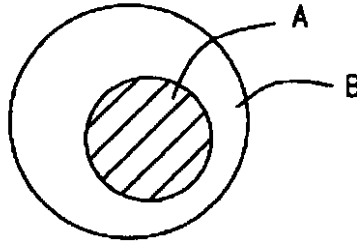
- (6) La forma de dosificación revelada en D1 difiere significativamente de aquella reclamada por la solicitud denegada tanto en su estructura como en su forma de liberación del principio activo.

Sumado a lo anteriormente expuesto, me permito resaltar que dado que el documento D1 está encaminado a resolver un problema distinto al solucionado por la presente invención, la forma de resolver este problema es también distinta.

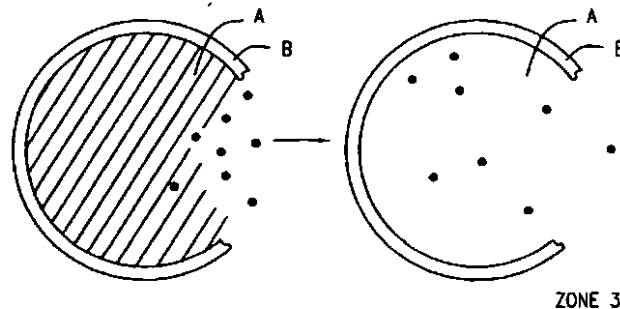
De esta forma, mientras que *"la forma de dosificación farmacéutica oral sólida unitaria de la presente invención contiene un núcleo y una porción que envuelve el núcleo"* (página 8, línea 28 a página 9, línea 2 de la presente solicitud); el sistema de liberación revelado en D1 tiene 3 partes principales: 1) un recubrimiento exterior entérico, 2) una membrana interna polimérica semipermeable que contiene un plastificante y 3) un núcleo central que comprende agentes de hinchamiento y un ingrediente activo, como se observa en la figura 1 de dicho documento:



En donde A representa el núcleo, B la membrana semipermeable y C el recubrimiento entérico. Así, **la capa más externa del sistema de liberación de D1 se constituye en una membrana entérica resistente al ácido (columna 5, línea 35, D1), la cual no se disuelve en el jugo gástrico estomacal y por lo tanto se mantiene intacta en el estómago y no permite que ninguno de los componentes interiores (como el principio activo) sean liberados en este lugar del organismo.** Posteriormente, cuando el sistema ingresa al intestino delgado, al tener un pH menos ácido (mayor de 5,5) dicho recubrimiento se disuelve dejando expuesta la membrana semipermeable B (columna 6, líneas 23 a 30):



Esta membrana semipermeable permite la entrada de agua, pero previene la difusión exterior del medicamento, y contiene una cantidad de plastificante suficiente para permitir un porcentaje de elongación de la membrana entre el 2 y el 3.5% (columna 4, líneas 35 a 50, D1). De esta forma, la membrana B permite que los fluidos intestinales sean absorbidos dentro del núcleo central. Dicho núcleo posee agentes de hinchamiento que retienen el fluido y aumentan su volumen. El hinchamiento del núcleo continúa por 4 a 6 horas de exposición al fluido intestinal, tiempo en el cual el sistema de liberación entra al colon. **Una vez en el colon, como consecuencia del hinchamiento del núcleo la membrana se revienta y expone al núcleo al ambiente del colon. Gracias a los agentes desintegrantes el núcleo libera el principio activo en 1 a 2 horas totalmente dentro del colon ascendente** (columna 6, líneas 30 a 40, D1).



En contraste con lo anterior, la forma de dosificación de la invención está diseñada para permitir la rápida disolución del principio activo una vez entra en contacto con los jugos gástricos: *"Si la tableta se expone al jugo gastrointestinal, entonces se desintegra y libera el saquinavir mesilato micronizado para una disolución rápida"* (página 7, líneas 25 a 28, descripción de la solicitud).

Es decir, que **contrario al sistema revelado en D1 la forma de dosificación de la presente invención se disuelve en pH ácido.**

Este hecho es comprobado por los ensayos de disolución presentados en la página 21 de la descripción de la solicitud, los cuales muestran que se evaluó la

solubilidad de las formas de dosificación obtenidas en una solución tampón de citrato de pH =3,0 a 37°C, resultados que son ilustrados por las figuras 1 a 7 de dicha descripción.

En este sentido, me permito referirme a la figura 3 de la descripción de la solicitud denegada, comparada con la Figura 3 del documento D1, en las que se muestra el comportamiento de disolución de las formas farmacéuticas que son objeto de cada uno de dichos documentos:

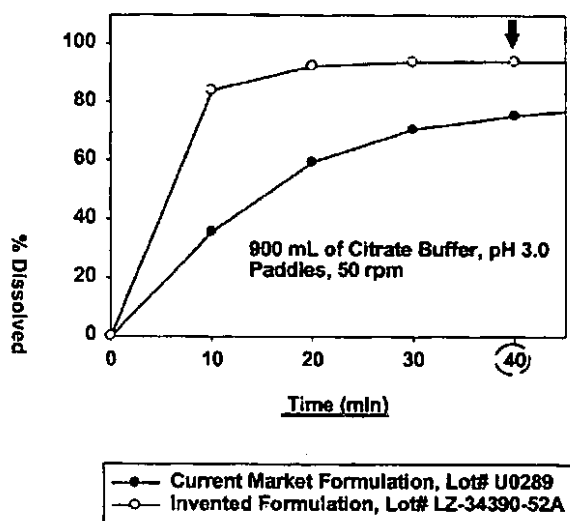


FIGURA 3, solicitud denegada

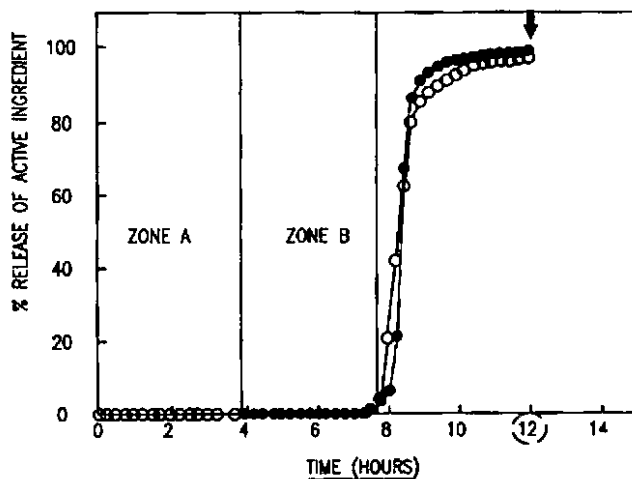


FIGURA 3, D1

De estas gráficas es evidente cómo las condiciones y perfiles de disolución de ambas formas de dosificación son completamente distintas. Así, la forma de dosificación de la invención luego de 30 minutos en un **pH ácido** se ha disuelto casi en un 90% (en contraposición a lo que ocurre con la forma comercial en este mismo

tiempo, puntos negros en la gráfica, que apenas se ha disuelto aproximadamente un 70%).

Contrario a esto, la forma de dosificación de D1 no libera ninguna cantidad medicamento en pH ácido (Zona A, HCl 0,1N, pH =1) aún después de 4 horas. Así mismo luego de 4 horas en un medio con un pH superior (Zona B, buffer fosfato, pH 7,5, de tiempo 4 a 8 horas) no se produce liberación del principio activo, pero pasado este tiempo empieza a liberarse y en aproximadamente 4 horas más casi el 100% del medicamento ha sido liberado. (Es pertinente resaltar que la Figura 3 de D1 ilustra una composición que **no contiene saquinavir** sino ácido 2-hidroxi-4-[5-(2,3-dihidroxifenil)-feniloxi]-3-propil benzoico, incluido en el ejemplo 1 de dicho documento).

En relación con lo anterior me permito señalar que la referenciada Resolución Número **68389** afirma que *"la única diferencia entre la solicitud y D1 es que en la anterioridad no se nombra la sal micronizada de saquinavir, ni las proporciones de 60 a 80% de activo"* (página 5 de la Resolución impugnada).

Respecto a este señalamiento me permito resaltar que este se constituye en una clara prueba de la incorrecta interpretación que realiza ese Despacho tanto de la presente invención como del arte previo citado, toda vez que el sistema de liberación revelado en D1 difiere significativamente de la forma de dosificación de la presente invención toda vez que dicho sistema:

- (A) está diseñado para empezar la disolución a pH superiores a 5, contrario a la presente invención que busca la rápida y reproducible disolución a pH menor, por ejemplo pH=3;
- (B) posee una membrana semipermeable que permite la entrada de líquido y evita la salida de sustancias como el principio activo, la cual no está de ninguna manera presente en la forma de dosificación de la presente invención;
- (C) libera el medicamento 4 a 6 horas después de haber entrado en contacto con el fluido intestinal, y tarda 1 a 2 horas en liberar todo el principio activo, mientras que la presente invención se disuelve en un 90% en menos de 1 hora en pH ácido.

En vista de estos hechos, cabe preguntarse **¿cómo puede conducir la revelación de una forma de dosificación que libera el medicamento en pH ligeramente básico después de 8 horas de exposición a pensar en una**

formulación que se disuelva de manera rápida y reproducible en un medio ácido?

Es decir, ¿por qué la persona versada en la materia partiendo de D1, que busca liberar lenta y controladamente el medicamento en el colon, pensaría en emplear estas enseñanzas para obtener una forma de dosificación que se disolviera rápidamente en el estómago?

En conexión con lo anterior me permito resaltar que no existe ninguna indicación dentro de las enseñanzas de D1 que permita identificar una posible composición que pudiera ser efectiva dentro de una forma de dosificación unitaria sólida para administrar una cantidad alta de saquinavir manteniendo una alta biodisponibilidad.

Consecuentemente, la persona versada en la materia no tendría ninguna indicación en D1 para obtener la materia reclamada por la presente invención.

- (7) **La forma de dosificación enseñada D1 no comprende un núcleo con exactamente los mismos componentes presentes en el núcleo de la forma de dosificación de la presente invención.**

De otra parte, la Resolución impugnada bajo el acápite de "Respuesta a los argumentos del solicitante" afirma que: *"al comparar lo solicitado con lo divulgado en D1, a saber, núcleos que contienen: un activo (se incluye el saquinavir), 10-30% de un desintegrante como croscarmelosa de sodio, crospovidona, un aglutinante como PVP y lubricante como estearato de magnesio; además se menciona la presencia de un diluyente usual dentro de la formulación, en las que un técnico medio en formulación farmacéutica incluiría lactosa, esto en razón a que D1 ya enseñaba núcleos en donde se incluyen todos los componentes, de manera que la única diferencia con la solicitud es que la proporción del activo es más baja y no mencionan saquinavir micronizado."*

Sobre este particular me permito resaltar que el señalamiento realizado por ese Despacho es igualmente una prueba contundente que demuestra la incorrecta interpretación que se realiza tanto del aporte hecho por la invención, como del arte previo.

En primer lugar, la referencia que hace la Resolución impugnada de la composición de los núcleos revelados en D1 implica que la persona versada en la materia debería escoger de forma arbitraria no emplear dos de las 3 capas presentes en la forma de dosificación allí revelada. Es decir, para obtener la presente invención a partir de D1 dicha persona versada en la

5

materia debe ignorar el sistema completo de liberación revelado en este documento y enfocarse sin ninguna motivación únicamente en el núcleo.

Por otro lado, me permito resaltar que aún si la persona versada en la materia deliberadamente pensara sólo en emplear el núcleo enseñado en D1, a partir de las revelaciones de este documento dicha persona versada en la materia no podría de ninguna manera predecir cuál sería el comportamiento de dicho núcleo en un pH ácido, toda vez que D1 es completamente silencioso con respecto a este comportamiento. (Cabe en este punto reiterar que el núcleo revelado en D1 se disuelve en un pH muy superior a aquel en el cual se disuelve la forma de dosificación de la presente invención).

Así mismo, a pesar de que la persona versada en la materia ignorara todos estos hechos y se concentrara únicamente en el núcleo revelado en D1, los contenidos de los componentes de dicho núcleo no lo conducirían de forma evidente al as proporciones presentes en la forma de dosificación de la invención.

De esta forma, si bien muchos de los componentes incluidos en el núcleo revelado en D1 son los mismos que están presentes dentro de la forma de dosificación de la solicitud denegada, dicho núcleo de D1 comprende elementos adicionales y proporciones distintas con respecto a dicha forma de dosificación de la invención, tal como se muestra en la siguiente tabla:

Componente	Presente invención	Ejemplo 1, D1	Ejemplo 2, D1	Ejemplo 5, D1
Principio activo	60%-80% (Mesilato de Saquinavir)	<u>40%</u>	<u>40%</u>	<u>42,86%</u> (Saquinavir base libre)
Polivinilpirrolidona	4%-8%	4%	4%	3,43%
Croscarmelosa sódica (o crospovidona)	4%-10%	6,68%	10%	8,57%
Lactosa monohidratada	3%-10%	0%	0%	0%
Celulosa microcristalina	5%-20%	28,32%	25%	27,14%
Manitol	0%	20%	20%	17,14%
Estearato de magnesio	Aprox. 1%	1%	1%	0,86%

De esta forma, las composiciones del núcleo reveladas en D1 comprenden no sólo una menor cantidad de principio activo, sino que además no incluyen lactosa, la cual siempre está presente en la forma de dosificación de la invención, comprenden siempre una cantidad superior de celulosa microcristalina, e incluyen en todos los casos manitol.

Es más, el documento D1 señala como preferido incluir el manitol dentro de la composición del núcleo: "*El agente de hinchamiento preferido es una combinación de croscarmelosa sódica y manitol*" (Columna 4, líneas 15 y 16, D1, resaltado fuera de texto), señalando además que dicho componente se encuentra en una proporción de 2:1 hasta 4:1 con respecto a la croscarmelosa sódica (columna 4 líneas 26 a 28, D1).

De lo anterior, es evidente que el manitol es un componente preferido dentro de la formulación de D1 y que siempre estaría incluido en una proporción importante en la formulación. Contrario a esto dicho componente no está de ninguna manera presente en la formulación de la forma de dosificación que es objeto de la presente invención.

Tomando en consideración lo anterior, **¿por qué la persona versada en la materia partiendo de D1 reduciría significativamente la cantidad de celulosa microcristalina y eliminaría el manitol que es un componente preferido en el núcleo de D1?, ¿por qué incluiría la lactosa, que si bien es un excipiente ampliamente empleado en el campo farmacéutico, no se considera de ninguna manera necesario dentro de D1?**

En conexión con lo anterior me permito resaltar que dentro del ámbito de las patentes es un hecho reconocido que para que exista afectación del nivel inventivo de una solicitud el arte previo debe motivar y conducir de manera inequívoca a la misma materia allí considerada. Sin embargo, para el caso que nos compete, como se ha discutido a lo largo del presente memorial, el documento D1 no brinda ninguna indicación que motive a la persona versada en la materia a modificar lo revelado en dicho documento, toda vez que este es completamente silencioso con respecto a una posible utilidad de cualquier modificación de lo allí revelado en la solubilidad y biodisponibilidad de principios activos de difícil formulación, como lo son principios activos clase 4, y específicamente el mesilato de saquinavir.

Consecuentemente, dado que el documento D1 no sugiere de ninguna manera que una modificación particular en la composición del núcleo allí revelada podría mejorar la biodisponibilidad del mesilato de saquinavir en pH ácido, este documento no puede de ninguna manera afectar el nivel inventivo de la solicitud denegada.

- (8) **Aún si partiera de las enseñanzas de D1, la persona versada en la materia no podría tener certeza de que un aumento significativo en la concentración del principio activo conservaría una buena biodisponibilidad de este.**

Adicional a lo discutido anteriormente, me permito resaltar que aún si la persona versada en la materia decidiera tomar como base únicamente el núcleo del sistema de liberación revelado en D1 (lo que implica ignorar dos de las tres partes de dicho sistema), resolviera modificar su composición para incluir lactosa, eliminar el manitol y reducir la cantidad de celulosa microcristalina, y además supusiera que al realizar estos pasos tendría una buena disolución en pH ácido, de ninguna manera podría tener certeza que si aumenta significativamente la cantidad de principio activo, se mantendría una alta biodisponibilidad de este.

En este sentido me permito resaltar que el documento D1 es totalmente silencioso con respecto a la solubilidad y biodisponibilidad de los principios activos allí empleados, y mucho menos con respecto a estas propiedades específicamente del mesilato de saquinavir, por lo que de ninguna manera sería evidente que cómo podría aumentarse significativamente la cantidad del principio activo sin afectar la solubilidad y la biodisponibilidad de este.

Así mismo, **dado que el núcleo del sistema de liberación de D1 está encaminado a disolverse en el pH intestinal (7,5), de ninguna manera la persona versada en la materia podría deducir cuál sería el comportamiento de la solubilidad de una composición con una alta cantidad de principio activo, en un pH mucho menor como lo es el pH estomacal.**

Todo lo anterior comprueba que de ninguna manera la solicitud en estudio es evidente a partir de las revelaciones de D1.

- (9) **El documento D2 no subsana las deficiencias de D1 para obtener la solicitud denegada toda vez que está dirigido a formas de dosificación distintas y no se refiere específicamente a saquinavir ni a los inconvenientes de la solubilidad y biodisponibilidad de este principio activo.**

Ahora bien, la Resolución Número **68389** asegura que al combinar las revelaciones de D1 con aquellas de D2 se obtendría de forma evidente la forma de dosificación reclamada por la invención denegada, especialmente porque D2 se refiere a principios activos micronizados.

A este respecto me permito señalar que la persona versada en la materia no combinaría de forma evidente las revelaciones de D1 con las de D2, y aún si lo hiciera no obtendría inequívocamente la forma de dosificación objeto de la presente solicitud.

En primer lugar, el documento D2 se refiere a los problemas que se presentan en los sistemas de liberación existentes en el estado del arte, los cuales no liberan toda la dosis de medicamento requerida, por lo que en muchos casos se emplea en sobre dosis para cubrir la deficiencia de liberación; dicho documento además resalta que dichas sobre dosis pueden acarrear una descarga súbita del principio activo que conlleve a una sobre medicación y efectos colaterales indeseados (páginas 2 y 3 de D2).

Para solucionar este problema, D2 emplea una membrana semipermeable (12), que posee una salida (13) y que rodea la formulación del principio activo (15), la cual a su vez comprende un portador osmopolimérico (16) y un aglutinante cohesivo (17), lo que brinda una liberación controlada del medicamento:

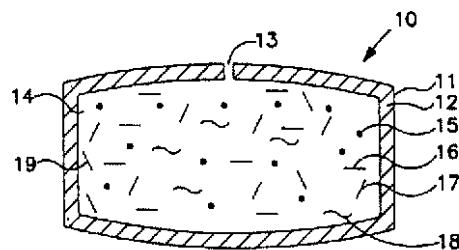


FIG. 2

Sumado a lo anterior, el documento D2 no se dirige específicamente la formulación de saquinavir sino que se refiere a este de forma general dentro de un gran número de posibles principios activos:

"La frase agente terapéutico 15 como se usa en la presente incluye medicinas o medicamentos, nutrientes, vitaminas, suplementos alimenticios, y otros agentes benéficos que proporcionan un beneficio terapéutico o de salud para animales, incluyendo animales de sangre caliente, humanos, animales de granja y animales de zoológico. El termino medicamento incluye cualquier sustancia fisiológica o farmacológicamente activa que produce un efecto local o sistémico en el hospedero. El medicamento que puede ser liberado incluye medicamentos que actúan en el sistema nervioso central, depresivos, hipnóticos, sedativos, tranquilizantes, relajantes musculares, analgésicos, anestésicos, hormonas, anticonceptivos,

simpatomiméticos, diuréticos, antiparasitarios, hipoglicémicos, oftálmicos y medicamentos cardiovasculares." (Página 12, líneas 20 a 30, D2)

"Representativos del medicamento 15 comprende vancomicina, valoxifeno, ciclosporina, lisinopril, ondansetron, fluvoxamina, captopril, fentolamina, enalapril, aminosulprida, imipramina, carbamazepina, famciclovir, clomipramina, penciclovir, pergolida, mesalazina, enitabas, talviralina, clozapina, nevirapina, zidoviudina, ganciclovir alendrónico, imiquimod, naratriptan, sparflozacín, lamivudina, zidovudina, zidovudina, omeprazol, aciclovir, valaceclovir, oxacarbazepina, ganciclovir, amfebutamona, cidofovir, doxazosin, elastina, formoterol, moexipril, penciclovir, sertralina, spirapril, fenfluramina, dexfluramina, fentermina, fenfen, oxibutinin, felodipena, metoprolol, saquinavir, ritonavir, indanivir y nelfinavir. (Página 13, líneas 1 a 11, D2).

De lo anterior es evidente que el documento D2 muestra de manera general la posibilidad de emplear el sistema de liberación allí revelado en la administración de medicamentos que van desde inhibidores de la bomba de protones como el omeprazol, hasta medicamentos para la hipertensión como el captopril.

Sumado a lo anterior, **ninguno de los ejemplos específicos revelados en las páginas 24 a 35 de D2 incluye dentro de la formulación saquinavir, ni dicho documento menciona en particular cómo podría formularse este principio activo o posibles inconvenientes de dicha formulación debidas a la solubilidad o biodisponibilidad del saquinavir.**

Por otro lado, **la cantidad de principio activo contenida en la forma de dosificación revelada en D2 es muy inferior a aquella que hace parte de la forma de dosificación de la presente invención.**

Sobre este particular la Resolución impugnada afirma que D2 *"revela composiciones de alta concentración de saquinavir micronizado"* (Página 6 de la Resolución impugnada), sin embargo, esta afirmación es totalmente incorrecta, primero porque D2 no enseña ninguna composición particular que incluya este principio activo, y segundo porque el porcentaje de principio activo en la formulación es menor al que esta presente en la forma de dosificación de la invención.

Así, a pesar del hecho que el documento D2 afirma en su página 13, líneas 11 y 12 que el medicamento puede encontrarse en una cantidad entre 0.5 y 650 mg, **los ejemplos específicos de las ya mencionadas páginas 24 a 35 muestran claramente que la concentración del principio activo es del 20%.**

De esta forma, en el ejemplo 1 de la página 24 se tiene una composición de la parte central que contiene 200 g de medicamento, 745 g de polióxido de etileno, 50 g de hidroxipropil celulosa y 5 g de estearato de magnesio, lo que implica que se tiene una composición que comprende un 20% de medicamento.

En congruencia con lo anterior, el ejemplo 2 de la página 26 de D2 señala los medicamentos particulares con los cuales se podría realizar la formulación descrita en el ejemplo 1 (entre los cuales no se incluye saquinavir), y el ejemplo 3 muestra una composición que comprende nifedipina al 20%.

Por su parte, el ejemplo 4 de la página 34 de D2 señala que la formulación de la parte central de la forma de dosificación contiene nifedipina 20,15%, polióxido de etileno 74,55%, hidroxipropilcelulosa 5,04%, estearato de magnesio 0,26%, al igual que el ejemplo 5 que menciona medicamentos específicos (que nuevamente no incluyen saquinavir) que pueden incluirse en una forma de dosificación con composiciones iguales a las reveladas en el ejemplo 4.

En vista de todo lo anterior, a partir de las enseñanzas de **D2 ¿por qué la persona versada en la materia pensaría en que es posible aumentar hasta un 60 o 80% la cantidad de principio activo en una forma de dosificación y mantener una buena biodisponibilidad de este?**

Por otro lado, es pertinente resaltar que la composición de D2 comprende componentes que no son de ninguna manera incluidos ni en la forma de dosificación de D1 ni en la de la presente invención, como son el polióxido de etileno y la hidroxipropil celulosa; tomando en consideración este hecho ¿qué llevaría a la persona versada en la materia a no incluir ninguno de estos componentes dentro de la forma de dosificación?

Ahora bien, aún cuando la persona versada en la materia decidiera ignorar todos estos hechos y de forma deliberada tomara únicamente de D2 el hecho de micronizar el principio activo, esto tampoco la conduciría de forma evidente a la forma de dosificación de la presente invención, toda vez que, como lo revela la solicitud denegada, el saquinavir micronizado también presenta problemas de biodisponibilidad, los cuales de ninguna manera son evidentes a partir de las enseñanzas de D2:

"La reducción del tamaño de partícula es un medio para minimizar la variabilidad entre sujetos y mejorar la biodisponibilidad. La micronización es un intento que se ha practicado para reducir el tamaño de partícula. Sin embargo, después de la micronización, el saquinavir mesilato tiene tendencia a aglomerarse, con lo cual se reduce el área superficial de sus partículas primarias que están en

contacto con el medio de disolución. El saquinavir mesilato micronizado presenta una velocidad de disolución baja". (Página 3, líneas 12 a 20, descripción de la solicitud denegada).

En vista de todo lo anterior, para que la persona versada en la materia pudiera obtener la forma de dosificación objeto de la presente invención a partir de las enseñanzas de D1 y D2 tendría que:

- (A) ignorar las capas exteriores de las formas de dosificación allí reveladas y emplear únicamente la composición central;
- (B) tomar los componentes de D1 y ninguno de los de D2, modificando la cantidad de celulosa microcristalina, eliminando el manitol e introduciendo lactosa;
- (C) ignorar que D1 muestra claramente que la composición allí revelada está diseñada para disolverse luego de aproximadamente 4 horas en pH de 7,5;
- (D) tomar de D2 la idea de micronizar el principio activo;
- (E) aumentar significativamente la cantidad de principio activo contenido para que esta corresponda a del 60% al 80% del peso de la forma de dosificación;
- (F) esperar que la composición así obtenida tenga una buena biodisponibilidad y rápida disolución en pH ácido.

En conexión con estos pasos me permito resaltar que **ninguno sería evidente a partir de las enseñanzas de D1 y D2**, toda vez que en dichos documentos no se indican de ninguna manera que pueda existir un problema de solubilidad y biodisponibilidad del saquinavir, y mucho menos se sugiere que la manera de tener una composición con altos contenidos de este principio activo que tenga buenas biodisponibilidad y rápida disolución en un pH ácido sería por medio de una forma de dosificación farmacéutica que contenga específicamente los componentes en las cantidades particulares que define la presente invención.

Como consecuencia de lo anterior, la solicitud denegada de ninguna manera es evidente a partir de los citados documentos D1 y D2.

- (10) **Dado que ninguno de los documentos citados conduce de forma evidente la invención denegada, esta se ajusta totalmente a lo preceptuado por el Artículo 18 de la Decisión Andina 486 de 2000.**

En virtud de los hechos discutidos anteriormente, se ha establecido que la persona versada en la materia partiendo de las enseñanzas de los documentos D1 y D2, no podría de ninguna manera obtener específicamente la forma de dosificación objeto de la solicitud denegada.

Dentro de este contexto me permito referirme al señalamiento que hace el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina con respecto a las definiciones de "obvio" y "evidente" en la evaluación del Nivel Inventivo de una solicitud de patente*:

"Resulta pertinente, a los efectos del artículo 4 de la Decisión 344, definir qué se entiende por "obvio" y por "evidente" a fin de determinar qué se debe entender por nivel inventivo.

Lo obvio es aquello que salta a la vista de manera clara y directa; lo "que se encuentra o pone delante de los ojos, muy claro o que no tiene dificultad". Mientras que lo evidente consiste en la "certeza clara y manifiesta de la que no se puede dudar; cierto, claro, patente y sin la menor duda". De forma que algo que resulte obvio no es necesariamente evidente; empero lo que es evidente, es también obvio.

En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no sea consecuencia clara y directa de dicho estado."

De este señalamiento es claro que dentro de la legislación Andina, para que exista afectación del requisito de nivel inventivo de una solicitud de patente es necesario que la invención allí revelada sea derivable de forma clara y directa del arte previo, y que las enseñanzas de este arte previo sin lugar a dudas conduzcan a dicha invención.

* Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, PROCESO 192-IP-2005

Ahora bien, para el caso que nos compete se ha demostrado que a partir de las enseñanzas de D1 y D2, no "salta a la vista de manera clara y directa" una forma de dosificación farmacéutica que comprenda de 60% a 80% de saquinavir mesilato, de 4% a 8% de polivinilpirrolidona, 4% a 10% de un desintegrante seleccionado de croscarmelosa sódica y crospovidona, y de 3 a 10% de lactosa monohidratada; así como también se ha establecido que a partir de dichos documentos no se tiene "certeza clara y manifiesta" de que esta forma de dosificación tendría una alta biodisponibilidad y una rápida disolución en pH ácido.

En vista de lo anterior, es claro que la solicitud denegada se ajusta totalmente a los lineamientos establecidos por el Artículo 18 de la Decisión Andina 486 de 2000, y por lo tanto la Resolución Número **68389** incurriría en una contravención a dicho Artículo al negar el privilegio de patente a una solicitud que sí conlleva Nivel Inventivo.

En conexión con este hecho me permito señalar que en su análisis de Nivel Inventivo de la solicitud denegada ese Despacho incurre en lo que dentro del ámbito de las patentes se conoce como "hindsight", o análisis "Ex post facto", toda vez que conociendo de antemano la invención se están seleccionado partes específicas de las enseñanzas contenidas dentro de los documentos citados, agrupándolas de una manera particular y modificándolas de manera que permitan construir la materia reclamada por la presente solicitud, pasos que de ninguna manera podrían ser evidentes para la persona versada en la materia en el momento en el cual se desarrolló la invención.

Es aquí pertinente resaltar que al tener conocimiento de la invención y de la solución que esta proporciona es de esperarse que dichas selección, agrupación y modificaciones particulares de las enseñanzas de D1 y D2 parezcan obvias, toda vez que ya se sabe de antemano que efectivamente estos elementos en combinación resuelven el problema planteado; sin embargo, esta información no era conocida por el inventor en el momento de desarrollar la invención, por lo que no podría tener certeza de la utilidad de realizar estos pasos.

En vista de lo anterior, dado que la única motivación que tendría la persona versada en la materia de reunir estas características particulares reveladas en D1 y D2 sería la misma invención como ha sido revelada, es evidente el Nivel Inventivo que conlleva dicha solicitud.

3. CONCLUSIÓN

Por último, me permito señalar a ese Despacho que los hechos discutidos anteriormente en este escrito han establecido de forma incontrovertible que la presente solicitud sí cumple con el requisito **Nivel Inventivo** de acuerdo con lo establecido por el Artículo 18 de la Decisión 486, dado que a partir de las enseñanzas de los citados documentos D1 y D2 no sería posible obtener de manera evidente las características particulares que distinguen la forma de dosificación que es objeto de la solicitud denegada.

De esta forma, se comprobó que el documento D1 se enfoca en solucionar un problema distinto al resultado por la invención denegada, toda vez que busca entregar medicamentos específicamente en el colon, es decir en un medio con un pH de 7,5, no indica de manera evidente la composición de la forma de dosificación objeto de dicha invención y no permite predecir que dicha forma de dosificación sería fácilmente soluble y biodisponible en pH ácido.

Así mismo se demostró que el documento D2 se refiere a formas de dosificación con liberación controlada por un sistema osmótico, que no se refiere de forma particular al saquinavir, y que no revela composiciones con altos contenidos de principio activo.

De manera similar, se mostró claramente que la combinación de las enseñanzas de D1 y D2 no solo no sería evidente sino que de ninguna manera podría conducir al objeto de la presente invención.

Por lo tanto, se ha establecido de manera incontrovertible el Nivel Inventivo que conlleva la solicitud denegada frente al estado del arte más próximo.

4. SOLICITUD

En vista de todo lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las argumentaciones presentadas y revocar la Resolución impugnada para conceder el privilegio de patente solicitado.

5. PODER

En este punto me permito mencionar ante este Despacho que el documento que acredita mi calidad de Representante Legal en Bogotá para asuntos relativos a la Propiedad Industrial de la sociedad peticionaria fue presentado junto con la solicitud el 6 de Enero de 2006.



JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

6. DOMICILIO

Mi dirección es Calle 72 No. 5-83, Piso 6º., Bogotá D.C., Colombia.

Del Señor Superintendente,

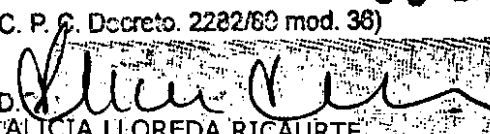


ALICIA LLORED A RICAURTE

T. P. 53.215

NOTARIA 41 DEL CIRCULO DE BOGOTÁ D.C.
DEPARTAMENTO DE CUNTOJAMARCA
REPÚBLICA DE COLOMBIA

El Notario 41 del círculo de Bogotá, da fe de que compareció personalmente: Alicia Lloreda Ricaurte
identificada (o) con: 39.690.713 y tarjeta
profesional de abogado No. 53215 del Consejo
Superior de la Judicatura, quien autentica la firma puesta por ella
(el) mismo en este escrito. **05 ENE. 2011**
(Art. 84 C. P. C. Decreto. 2282/60 mod. 38)

Bogotá D.C. 
ALICIA LLORED A RICAURTE
C.C. No. 39.690.713 de Usaquén
FIRMA DE LA (EL) COMPARECIENTE

