

PRESENTACION PERSONAL

El anterior escrito fue presentado ante el
NOTARIO ONCE DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ, D.C.
personalmente por MINIA FLORES

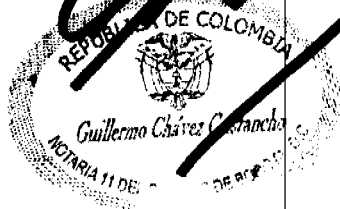
quien exhibió la c.c. 37799452
y Tarjeta Profesional No. 68228

Fecha

13 ENE 2010

Guillermo Chávez Casarcho
NOTARIO

13 ENE 2010



United States Patent [19]
Ofuchi et al.

[11] **4,427,670**
[45] * **Jan. 24, 1984**

[54] **SKIN PREPARATION**

[75] **Inventors:** Kunihiko Ofuchi, Yokohama;
Keichiro Oda, Tokyo; Keichiro
Nakan, Yokohama, all of Japan

[73] **Assignee:** Mitsubishi Chemical Industries
Limited, Tokyo, Japan

[*] **Notice:** The portion of the term of this patent
subsequent to Jun. 8, 1997 has been
disclaimed.

[21] **Appl. No.:** 347,557

[22] **Filed:** Feb. 19, 1982

Related U.S. Application Data

[63] Continuation-in-part of Ser. No. 243,430, Mar. 13,
1981, Pat. No. 4,333,927.

[30] **Foreign Application Priority Data**

Mar. 27, 1980 [JP] Japan 55-39450

[51] **Int. Cl.** A61K 31/38; A61K 31/56

[52] **U.S. Cl.** 424/241; 424/243

[58] **Field of Search** 424/238, 243, 241

[56] **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

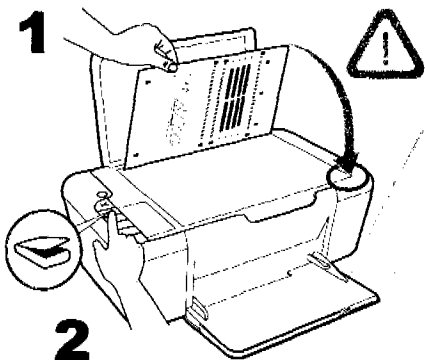
4,282,216 8/1981 Rover et al. 424/240
4,333,927 6/1982 Ofuchi et al. 424/238
4,340,594 7/1982 Mizushima et al. 424/238

Primary Examiner—Elbert L. Roberts
Attorney, Agent, or Firm—O'Brien, Fisher, Spivak,
McClelland & Maier

[57] **ABSTRACT**

Skin preparations containing a phosphatide, a topical
corticosteroid, and butylhydroxyanisole and/or butyl-
hydroxytoluene, which may be in the form of an aque-
ous or oily mixture, non-aqueous, water-soluble base or
suspension base. These preparations can be applied to
various skin diseases including eczema, lichen, ichthy-
osis and psoriasis, possess improved therapeutic activities
and are stable for a prolonged period of time.

1 Claim, No Drawings



- You must scan this alignment page for best quality!
- Vous devez numériser cette page d'alignement pour obtenir une qualité optimale.
- Für beste Qualität ist es erford., diese Ausrichtungss. zu scannen.
- Escanee esta página de alineación para obtener la calidad óptima.
- Per una stampa ottimale eseguire la scansione della pagina di allineamento.
- Digitalize esta página de alinhamento para obter a melhor qualidade!
- 您必須掃描此校準頁，才能獲得最佳質量！
- 최상의 인쇄 품질을 얻으려면 이 정렬 페이지를 스캔해야 합니다!

TABLE 5-continued

Composition	Example 10 Comparative G Formulation	
	Oleaginous anhydrous ointment	
	%	%
Butylated hydroxytoluene	0.025	0.025
Stearyl alcohol	8.0	8.0
Total (% by weight)	100.0	100.0

The activities of these two preparations having the above compositions were evaluated and compared by their antiinflammatory effects on rat croton oil ear edema. The test procedure were the same as described in Examples 1 to 4 except that mice were replaced by rats. The results are shown in Table 6 below.

TABLE 6

Example No.	Effects on rat croton oil ear edema		
	Edema ratio (%)	Inhibition ratio (%)	Effect*
Example 10	35.6	64.9	++
Comparative G	50.1	50.6	++
Untreated	101.4	—	—

*The scores are the same as described in Table 2.

As is apparent from Table 6, the skin preparation of this invention possesses a higher antiinflammatory activity as compared with the comparative skin preparation prepared with conventional ointment bases, as evaluated by the rat croton oil ear edema test.

EXAMPLE 11 AND COMPARATIVE EXAMPLE H

Topical corticosteroid-containing skin preparations having the compositions given in Table 7 below were prepared.

TABLE 7

Composition	Example 11 Comparative H Formulation	
	O/W cream	
	%	%
Fluocinolone acetonide	0.025	0.025
Soy phosphatide	2.0	2.0
White petrolatum	9.9	9.9
Liquid paraffin	12.9	12.9
Stearyl alcohol	2.1	2.1
Cetyl alcohol	5.0	5.0
Polyoxyethylene monostearate	4.0	4.0

TABLE 7-continued

Composition	Example 11 Comparative H Formulation	
	O/W cream	
	%	%
Ethyl p-hydroxybenzoate	0.1	0.1
Butyl p-hydroxybenzoate	0.1	0.1
Butylated hydroxytoluene	0.025	—
Purified water	63.85	63.75
Total (% by weight)	100.0	100.0

The preparation of Example 11 contained butylated hydroxytoluene, while that of Comparative Example H was free from the same.

In order to compare the stability with elapse of time, the two preparations having the compositions as above were each packed into a JIS No. 6 glass bottle and kept in a thermostat at 40° C. for 12 weeks, during which the change in appearance was observed. The results are summarized in Table 8.

TABLE 8

Example No.	Item observed	Storage period at 40° C.			
		1 week	4 weeks	8 weeks	12 weeks
Example 11	Surface coloration	—	—	—	—
	Separation	—	—	—	—
Comparative H	Surface coloration	—	+	++	++
	Separation	—	—	±	±
Score					
++		Significant change			
+		Change			
±		Indistinct change			
—		No change			

It can be seen from Table 8 that the skin preparation of this invention possesses a significantly improved storage stability, particularly with respect to surface coloration, as compared with that of the preparation of Comparative Example H which is free from butylated hydroxytoluene.

What is claimed is:

1. A skin preparation containing at least one topical corticosteroid selected from the group consisting of difluocortolone valerate, difluocortolone pivalate, flucortin butyl, fluocortolone, clo cortolone pivalate, halcinonide, amcinonide, diflurasone diacetate, desoxymethasone, difluprednate, desonide, budesonide, prednisone, paramethasone, fludoxycortide and flunisolide, and an effective amount of a phosphatide and at least one of butylhydroxyanisole and butylhydroxytoluene to impart stability to the preparation for a prolonged period.

* * * * *



US005489615A

108107
D5**United States Patent** [19]

Nagy née Kricsfalussy et al.

[11] **Patent Number:** 5,489,615[45] **Date of Patent:** Feb. 6, 1996

[54] **PHARMACEUTICAL OINTMENT BEING FREE FROM SKIN IRRITATIVE ACTION AND A PROCESS FOR THE PREPARATION THEREOF**

[75] **Inventors:** Margit Nagy née Kricsfalussy; Mária Hoór; Mária Szeli née Séger; János Egri; Rita Balázs; Márta Kovács; Gyula Sebestyén, all of Budapest; Antal Meszönyi, Körmend, all of Hungary

[73] **Assignee:** Egis Gyógyszergyár Rt., Budapest, Hungary

[21] **Appl. No.:** 171,471

[22] **Filed:** Dec. 22, 1993

[30] **Foreign Application Priority Data**

Dec. 23, 1992 [HU] Hungary P 92 04104

[51] **Int. Cl.^o** A61K 9/06

[52] **U.S. Cl.** 514/772.4; 424/400; 424/401; 514/969

[58] **Field of Search** 424/78.01; 514/772.4; 514/772.3

[56] **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

4,678,666 7/1987 Nozawa et al. 424/78.05
4,944,949 7/1990 Story et al. 424/451
4,952,560 8/1990 Kigasawa et al. 514/2

Primary Examiner—Thurman K. Page

Assistant Examiner—P. Kullosky

Attorney, Agent, or Firm—Beveridge, DeGrandi, Weilacher & Young

[57] **ABSTRACT**

A pharmaceutical ointment is disclosed containing to 10 percent by mass of micronized piroxicam, 15 to 30 percent by mass of hydrophobic carrier(s), 60 to 75 percent by mass of water, 0.1 to 10 percent by mass of additive(s), and 2 to 5 percent by mass of emulsifiers selected from (i) a poly-(ethylene glycol) alkyl or alkenyl ether and (ii) a sorbitane ester of a fatty acid or an oleic acid in a mass ratio of 3:1 to 1:3. The ointment is free from skin irritative action and has local antiphlogistic activity. In addition, a process for preparing the pharmaceutical ointment is provided.

12 Claims, No Drawings

that corresponded to ointments a), b) and c) but contained no piroxicam.

In case of control ointments that corresponded to reference ointments d) to h) but contained no piroxicam, the symptoms of inflammation could be detected 1 or 2 days sooner than in case of the reference preparations themselves. No change of the skin surface was detected on the areas that corresponded to the controls without treatment.

From Table I it can be seen that if the emulgators of the pharmaceutical ointments tested consist of the emulsifier system of the invention, no skin irritation is found during the treatment period of 14 days. However, if the emulgators are other than the emulsifier system of the invention, serious skin irritation can be observed. This skin irritation cannot be attributed to the presence of piroxicam since, in case of the reference control ointments, the irritation is developed at an earlier date.

Thus, the pharmaceutical ointment of the invention is free from any skin irritation and remains stable for a long time.

The invention is further elucidated by means of the following Examples.

EXAMPLE 1

A pharmaceutical ointment having the following composition is prepared:

Piroxicam (micronized)	1.0 g
Methyl p-hydroxybenzoate	0.1 g
Brij @ 58/poly(ethylene glycol) cetyl ether/	2.0 g
Water (distilled)	71.9 g
Stearic acid	3.0 g
Paraffin (liquid)	12.0 g
Cetyl stearyl alcohol	3.0 g
Vaseline (white)	5.0 g
Span @ 60 (sorbitane monostearate)	2.0 g
	100.0 g

The white vaseline, liquid paraffin, sorbitane monostearate and cetyl stearyl alcohol are transferred into a suitable melting pot and melted at 80° C. to obtain the fatty phase. The methyl p-hydroxybenzoate and poly(ethylene glycol) cetyl ether are dissolved in the distilled water at 90° C. to obtain the aqueous phase. The aqueous phase is added in several portions to the fatty phase under constant stirring, then the mixture is slowly cooled under stirring, while the micronized piroxicam is added in portions. Having suspended the total amount of piroxicam, the ointment obtained is cooled to 25° C. and filled into tubes.

The pH value of the water shaken with a sample of the ointment obtained is equivalent to 4.43.

EXAMPLE 2

A pharmaceutical ointment having the following composition is prepared:

Piroxicam (micronized)	1.0 g
Methyl p-hydroxybenzoate	0.1 g
Brij @ 78/poly(ethylene glycol) stearyl ether/	2.4 g
Water (distilled)	71.9 g
Stearic acid	3.0 g
Paraffin (liquid)	12.0 g
Cetyl stearyl alcohol	3.0 g
Vaseline (white)	5.0 g
Span @ 85 (sorbitane trioleate)	1.6 g

The constituents are blended as described in Example 1 with the difference that only the methyl p-hydroxybenzoate is dissolved in the distilled water, the poly(ethylene glycol) stearyl ether is added directly to the constituents of the fatty phase before melting.

The pH value of the water shaken with a sample of the ointment obtained is equivalent to 5.36.

EXAMPLE 3

A pharmaceutical ointment having the following composition is prepared as described in Example 1:

Piroxicam (micronized)	1.0 g
Methyl p-hydroxybenzoate	0.1 g
Brij @ 98/poly(ethylene glycol) cetyl ether/	2.1 g
Water (distilled)	72.9 g
Stearic acid	3.0 g
Paraffin (liquid)	12.0 g
Cetyl stearyl alcohol	3.0 g
Vaseline (white)	5.0 g
Span @ 65 (sorbitane monostearate)	0.9 g
	100.0 g

The pH value of the water shaken with a sample of the ointment obtained is equivalent to 4.91.

EXAMPLE 4

A pharmaceutical ointment having the following composition is prepared as described in Example 1:

Piroxicam (micronized)	10.0 g
Propyl p-hydroxybenzoate	0.1 g
Brij @ 58/poly(ethylene glycol) lauryl ether/	1.5 g
Water (distilled)	62.1 g
Stearic acid	3.0 g
Paraffin (liquid)	12.0 g
Cetyl stearyl alcohol	3.0 g
Vaseline (white)	5.0 g
Span @ 20 (sorbitane monolaurate)	3.3 g
	100.0 g

The pH value of the water shaken with a sample of the ointment obtained is equivalent to 5.13.

EXAMPLE 5

A pharmaceutical ointment having the following composition is prepared as described in Example 1:

Piroxicam (micronized)	5.0 g
Methyl p-hydroxybenzoate	0.2 g
Brij @ 96/poly(ethylene glycol) cetyl ether/	1.0 g
Water (distilled)	69.8 g
Stearic acid	3.0 g
Paraffin (liquid)	12.0 g
Cetyl stearyl alcohol	3.0 g
Vaseline (white)	5.0 g
Span @ 40 (sorbitane monopalmitate)	1.0 g
	100.0 g

The pH value of the water shaken with a sample of the ointment obtained is equivalent to 4.36.

EXAMPLE 6

A pharmaceutical ointment having the following composition is prepared as described in Example 1:

compuestos presentes en estos extractos, ha permitido estudiar los mecanismos de acción de estas drogas. Sin embargo, no siempre los compuestos aislados presentan la misma actividad que el extracto total. Por ejemplo, en el caso del extracto de *Scutellaria baicalensis*, se ha podido demostrar la sinergia entre los diferentes compuestos. Tanto el extracto como su compuesto activo aislado la Baicaleína, inhiben el crecimiento de las células tumorales in vitro. Sin embargo, mientras que el extracto puede inhibir la producción de prostaglandina E2, el compuesto puro no presenta esta actividad. Varias observaciones acerca de la actividad preferencial del extracto con respecto a los compuestos aislados ha sido recientemente revisado en Wen-jing R 2006. Existen además evidencias experimentales que muestran la afinidad de algunos de los componentes presentes en los extractos de plantas que inhiben específicamente la acción de las proteínas reguladoras de la resistencia a drogas, como se detalla en el capítulo de marco teórico. A pesar de estos múltiples antecedentes, que muestran un campo de investigación interesante y con mucho potencial, este tipo de desarrollos han quedado confinados a las culturas orientales. El estudio de la interacción de estas drogas provenientes de hierbas, con los tratamientos convencionales es un campo en pleno desarrollo, y mas aún en lo que se refiere a la resistencia a drogas. Compuestos como el asiaticosido aumenta la actividad antitumoral de la vincristina en varias líneas de células tumorales, (Huang et al., 2004), así como un extracto de romero (*Rosemarinus officinalis* Labiatae) aumenta la acumulación de doxorubicina y vinblastina en células de cancer de seno resistentes a drogas (Plouzek et al., 1999).

Los estudios clínicos realizados hasta la fecha en países como Estados Unidos, Egipto, China, Rusia, Bulgaria y Ucrania (reportados hasta el hasta el 2004, Wen-jing R 2006), han mostrado que estas drogas presentan actividad contra el cancer, solas o en combinación con la quimioterapia. Se ha demostrado además que aumentan la sobrevida de los pacientes, incrementan la respuesta tumoral, mejoran la calidad de vida o reducen la toxicidad de la quimioterapia. (Mabed, M et al., 2004; Shen, Z.X et al., 2004; Oh W.K, et al., 2004; Semiglasov, V.F, et al., 2004, Piao, B.K et al., 2004).

La tecnología de las ómicas en fitomedicina :

Los recientes desarrollos tecnológicos en genómica, proteómica y metabolómica, han generado un gran optimismo en el campo de las ciencias de la vida y particularmente en el campo de la fitomedicina (Ulrich-Merznich G 2007). En el presente proyecto en particular utilizaremos aproximaciones de la proteómica, en un campo denominado oncoproteómica, para evaluar posibles marcadores de resistencia a drogas y la modulación de ellos en presencia de extractos de plantas, pero además utilizaremos otras aproximaciones como son el análisis de la secreción de multiples mediadores activos (citoquinas) por técnicas de punta como el Inmunoensayo basado en perlas fluorescentes multiplex (Kathryn L. Kellar 2001), que permiten evaluar múltiples analitos en pequeños volúmenes utilizando un equipo denominado Luminex. La aplicación de estas tecnologías sobre células tumorales aisladas por citometria de flujo, nos permite trabajar en la frontera de la ciencia en cuanto a la identificación de biomarcadores tumorales relacionados con resistencia a drogas, así como en la evaluación de un extracto de *Petiveria alliacea* y *Caesalpinia spinosa* in vitro, previamente estudiados por nuestro grupo (Urueña, C et al., 2008, Castañeda D et al., 2008. Pombo M et at., 2008). Como agentes potenciales para el tratamiento del cáncer y que por su naturaleza compleja presentan múltiples componentes previamente identificados y que actúan sobre diferentes blancos induciendo finalmente la muerte de la célula tumoral.

110

Uso del ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico en la fabricación de medicamentos de aplicación en el tratamiento de enfermedades angiodependientes

Reivindicaciones

Reivindicaciones 1 a 5: Se reivindica una composición farmacéutica que participa en la preparación de un medicamento en la forma de una crema o pomada caracterizada porque dicha composición comprende:

- Una cantidad farmacéuticamente eficaz del ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico o de cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, particularmente la sal potásica o cálcica.
- Una cantidad farmacéuticamente aceptable de al menos un alcohol
- Una cantidad farmacéuticamente aceptable de al menos un emulgente
- Una cantidad farmacéuticamente aceptable de al menos un excipiente formador de una fase lipídica particularmente vaselina
- Agua destilada

En particular, se reivindica la siguiente formulación:

- 5% de la sal potásica del ácido 2,5-dihidrobencenosulfónico
- 2,5% alcohol cetílico
- 2,5% alcohol esteárico
- 30% vaselina líquida
- 20% vaselina filante
- 5% span
- C.s.p 100g de agua destilada

Reivindicaciones 6 a 10: Se reivindica la composición definida en términos de su aplicación farmacoterapéutica para el tratamiento de enfermedades angiodependientes que además presentan una disminución de la apoptosis, tal es el caso del cáncer. Además se caracteriza la composición porque participa como potenciador del efecto antiproliferativo de otros fármacos citostáticos y porque resulta eficaz en el tratamiento de la psoriasis.

Sustento Descriptivo

De acuerdo con la descripción detallada de la invención la solicitud hace referencia a nuevos tratamientos contra el cáncer y otras enfermedades angiodependientes, con base en el hecho de que el ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico y/o sus sales han mostrado capacidad para inhibir el crecimiento y la migración de células tumorales y porque inducen la apoptosis *in vitro* e *in vivo* la angiogénesis.

Y debido a la combinación de estas capacidades los compuestos resultan útiles para el tratamiento de tumores malignos y enfermedades neoplásicas hematológicas, así como el tratamiento de otras patologías asociadas a una gran vascularización, tal es el caso de las enfermedades angiodependientes.

- Una vez catalogada la invención ésta se clasificó en la sección: **A 61 K³¹/185** de la **Clasificación Internacional de Patentes**.

3. De la solicitud de Patente

3.1. Reivindicaciones (artículo 30 D. 486)

De acuerdo con el contenido y alcance de las modificaciones presentadas en el nuevo pliego de reivindicaciones allegado a esta Superintendencia mediante memorial de fecha 07/09/2006 es preciso señalar lo siguiente:

- La memoria descriptiva que acompaña la solicitud hace referencia al uso de las composiciones farmacéuticas para el tratamiento y manejo del cáncer y de esta manera lo ha demostrado mediante los ejemplos 1 a 5 que ilustran la invención y se encuentran divulgados en los folios: 12 a 20. Mediante los ensayos de actividad se mide la capacidad antiproliferativa del compuesto sal potásica o cálcica del ácido 2,5-dihidroibencenosulfónico comúnmente denominado dobesilato en ensayos *in vitro* sobre cultivos celulares sometidos al efecto farmacológico del agente activo en concentraciones de 50 a 200µM.

Así las cosas, ninguno de los acápites del capítulo descriptivo de la solicitud hace referencia al diseño y desarrollo de una composición farmacéutica de dobesilato asociado a un problema técnico persistente en el estado de la técnica y el único ejemplo que hace referencia a la composición corresponde a un ensayo de actividad realizado sobre lesiones psoriáticas en el que se emplean formulaciones para administración tópica de dobesilato cuya parte inactiva se encuentra compuesta por alcohol cetílico 2,5%, alcohol estearílico 2,5%, vaselina líquida 30%, vaselina filante (vaselina blanca) 20%, sorbinato 5% y agua destilada.

En razón a estos hechos, la Superintendencia considera que no existe sustento técnico que permita al señor solicitante reivindicar la composición mencionada, como quiera que la memoria descriptiva de la solicitud se orienta hacia el uso y aplicación farmacoterapéutica del agente activo dobesilato y no describe en detalle las implicaciones técnicas asociadas a la elección de excipientes y al diseño de formulaciones tipo ungüento hidrofílico para el manejo de lesiones psoriáticas y para el tratamiento del cáncer, por lo que no existe conexidad y coherencia entre lo descrito y la materia reivindicada y en consecuencia se incumplen las disposiciones normativas del artículo 30 D. 486 en cuanto a sustento descriptivo de la materia reivindicada.

- Por otra parte, es oportuno y pertinente señalar que la definición que aporta el señor solicitante en la cláusula independiente 1 se refiere a géneros funcionales y farmacotécnicos, toda vez que hace alusión al efecto emulgente y a la capacidad para formar fases lipídicas de algunos excipientes farmacéuticos sin que logre especificar el nombre común de la especie seleccionada que le permite alcanzar dicho efecto técnico.

Por otra parte, es bien sabido por el señor solicitante que la utilización de signos distintivos para denominar un elemento técnico de la composición no resulta aceptable por lo que teniendo en cuenta el contenido de la cláusula dependiente 5 del pliego reivindicatorio se debe denominar el agente de tensión superficial SPAN® por su nombre común, a fin de dar cumplimiento a las disposiciones normativas del artículo 30 de la D. 486 sobre definición clara y precisa de la materia reivindicada.

4. Excepción a la patentabilidad (artículo 20 D. 486 literal a)-d))

Las cláusulas 6 a 10 presentes en los folios 49 y 50 definen la composición en términos de su aplicación farmacoterapéutica, en particular, resaltan su capacidad para tratar enfermedades angiodependientes que además presentan una disminución de la apoptosis como es el caso del cáncer y porque actúa como potenciador del efecto antiproliferativo de otros fármacos citostáticos y resulta eficaz en el tratamiento de la psoriasis.

Al respecto es preciso señalar que el artículo 20 literal d) de la Decisión 486 contempla la excepción a la patentabilidad para los métodos de tratamiento humano y animal, razón por la cual, el contenido de la presente solicitud no constituye un objeto patentable conforme a la disposición legal, por lo que mediante el presente concepto técnico se le comunica al señor solicitante que en tratándose de un método como el reivindicado, esta Dependencia se encuentra impedida en virtud de la ley, para realizar estudio de patentabilidad en razón a la excepción señalada.

5. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 17/02/2004, se procedió a efectuar la búsqueda de documentos relacionados en el estado de la técnica con fecha de publicación anterior a ésta.

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	Artículo 1	"Preliminary clinical study with calcium dobesilate in fibrocystic disease of the breast a pilot study"	1986
D2	Artículo 2	"Calcium dobesilate increases endothelium-dependent relaxation in endothelium-injured rabbit aorta"	1998
D3	Artículo 3	"Calcium dobesilate protects human peripheral blood mononuclear cells from oxidation and apoptosis"	1998
D4	US4427670	"Skin preparation"	1984
D5	US5489615	"Pharmaceutical ointment being free from skin irritative action and a process for the preparation thereof"	1996

Anterioridades D1 a D3 en los Folios 80 a 103 y antecedentes D4 y D5 en los folios 106 a 109

6. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D. 486)

6.1 Nivel inventivo (artículo 18 D. 486)

El nivel inventivo del objeto reclamado se evaluó por comparación entre las características esenciales de la composición reivindicada y los elementos esenciales de las composiciones reveladas por el arte previo.

- **Se reivindica:**

Una composición farmacéutica que participa en la preparación de un medicamento en la forma de una crema o pomada caracterizada porque dicha composición comprende:

- Una cantidad farmacéuticamente eficaz del ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico o de cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, particularmente la sal potásica o cálcica.
- Una cantidad farmacéuticamente aceptable de al menos un alcohol
- Una cantidad farmacéuticamente aceptable de al menos un emulgente
- Una cantidad farmacéuticamente aceptable de al menos un excipiente formador de una fase lipídica particularmente vaselina
- Agua destilada

En particular, se reivindica la siguiente formulación:

- 5% de la sal potásica del ácido 2,5-dihidrobencenosulfónico
- 2,5% alcohol cetílico
- 2,5% alcohol esteárico
- 30% vaselina líquida
- 20% vaselina filante (vaselina blanca)
- 5% Span
- C.s.p. 100g de agua destilada

- El estado del arte previo a la invención presenta los siguientes documentos:

Anterioridad D1:

La publicación **D1** revela un estudio clínico preliminar en el que se comprueba la actividad del agente dobesilato de calcio para el tratamiento de la fibrosis quística. Para en el estudio se convocaron mujeres de entre 20 y 58 años de edad que presentaran dolor y masas en los senos mediante diagnóstico clínico, radiológico y necesariamente biopsia que diagnosticara fibrosis quística.

A los pacientes se les administró dobesilato de calcio por vía oral en dosis de 500mg durante tres veces al día y por tres meses continuos y fueron examinados regularmente mes a mes y al mismo tiempo que se les realizaron mamografías y biopsias.

Anterioridad D2:

La publicación **D2** hace referencia al agente activo dobesilato de calcio como agente angioprotector usado en el tratamiento de enfermedades vasculares tal es el caso de la retinopatía diabética. Para el estudio fueron utilizados ochenta ratones blancos macho neozelandeses con peso promedio entre 2,5 y 3,0kg a los que se les administraron 200000UI de vitamina **D2** diarias durante los dos primeros días del experimento, con el fin de causar daño al endotelio. La hipervitaminosis fue inducida en todos los grupos y se siguió el protocolo de administración en el que se colocaron 50 a 500mg/kg de dobesilato de calcio por día.

De acuerdo con los resultados reportados el agente dobesilato de calcio resulta útil en la prevención de patologías asociadas a problemas de vascularización como diabetes mellitus, debido a que el agente activo aumenta la liberación del factor de relajación endotelial y permite la liberación espontánea de NO en un modelo *ex vivo* de daño endotelial.

Anterioridad D3:

La publicación **D3** revela un estudio en el que se evalúa la actividad antioxidante de dobesilato de calcio en un ensayo *in vitro* de proliferación y apoptosis realizado sobre células mononucleares.

De acuerdo con los resultados del estudio el dobesilato de calcio presente en concentración micromolar ejerce un efecto antioxidante sobre las células e induce la reducción de deoxiribosa y además reduce la peroxidación de lípidos. Lo hallado sobre células mononucleares resulta consistente con lo hallado en células polimorfonucleares y eritrocitos, así como en células de endotelio bovino.

Anterioridad D4:

La publicación **D4** revela una composición para administración tópica de un corticosteroide. La composición presenta los siguientes elementos característicos:

- Fluoroquinolona acetona 0.025%
- Fosfátidos de soya 2,0%
- Vaselina blanca 9,9%
- Vaselina líquida 12,9%
- Alcohol estearílico 2,1%
- Alcohol cetílico 5,0%
- Polioxietilen monoestearato 4,0%

Anterioridad D5:

La publicación **D5** revela un ungüento farmacéutico que contiene 10% de piroxicam micronizado, 15 a 30% de un portador hidrofóbico y 60 a 755 de agua, de 0,1 a 10% de otros aditivos, de 2 a 5% de un emulsificante elegido entre polietilenglicol alquilo alquilen éter o un éster de sorbitán de un ácido graso o de ácido oleico. El ungüento no produce acción irritante a la piel y genera actividad antiflogística local.

Tabla 1. Comparación de elementos técnicos

Materia Reivindicada	Antecedente D4 (US4427670)	Antecedente D5 (US5489615)
Composición farmacéutica en la forma de crema o pomada caracterizada porque comprende	Composiciones farmacéuticas para administración tópica que comprenden:	Una composición farmacéutica tipo ungüento que comprende:
Ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico o de cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables	Fluoroquinolona acetona	Piroxicam micronizado
Al menos un alcohol	Alcohol cetílico / Alcohol estearílico	Alcohol cetosteárilico
Al menos un emulgente	Polioxietilen monoestearato	Polietilenglicol oleil éter / Span 40
Al menos un formador de fase lipídica como vaselina	Vaselina blanca Vaselina líquida	Vaselina blanca / Parafina líquida / Ácido esteárico
Agua destilada		Agua destilada

Análisis de Diferencias Técnicas:

De esta manera, al evaluar los elementos característicos de la materia reivindicada es posible concluir que las diferencias con respecto a los documentos **D1** a **D3** estriban en que allí no se precisan las características de una composición tópica, sin embargo, en dichas publicaciones se establece claramente la actividad farmacoterapéutica del activo dobesilato de calcio para el tratamiento de enfermedades asociadas a un aumento considerable en la vascularización, proliferación celular y apoptosis, tal es el caso de la fibrosis quística.

Con respecto a la publicación **D4** la diferencia estriba en que el agente activo formulado en la base hidrofílica reivindicada no es dobesilato de calcio sino fluoroquinolona acetona.

Y frente al documento **D5** la diferencia estriba en que el agente activo formulado no es dobesilato de calcio sino piroxicam.

Del problema objetivo y del efecto técnico:

De acuerdo con la memoria descriptiva de la solicitud, la invención se fundamenta en el descubrimiento de nuevas actividades asociadas al fármaco 2,5-dihidroxibencenosulfónico y/o sus sales. La actividad mencionada corresponde a la capacidad antiproliferativa, antiangiogénica y proapoptótica en células no quiescentes, actividades que combinadas justifican su empleo como compuesto útil para el tratamiento de enfermedades angiodependientes como es el caso del cáncer.

Al respecto es preciso señalar que no existe relación de conexidad entre la divulgación que acompaña la solicitud y la materia reivindicada, toda vez que tanto la descripción de la invención como los ejemplos 1 a 5 en los que se ilustran los ensayos de actividad antiproliferativa, evidencian las actividades farmacológicas atribuidas al compuesto activo, pero de ninguna manera evidencian el diseño y desarrollo técnico de una formulación farmacéutica con base en una necesidad persistente en el estado del arte o por causa de un problema técnico asociado a su formulación.

Y dado que en el estado del arte existen anticipaciones técnicas concretas en las que se presentan los vehículos de elección para el manejo de lesiones psoriáticas esta Superintendencia considera que una persona versada en ciencias farmacéuticas se encontraba en capacidad de derivar los elementos técnicos característicos de las formulaciones con base en las enseñanzas que en conjunto revelan las publicaciones del estado del arte **D4** o **D5** combinadas con cualquiera de los documentos **D1** a **D3**.

Por las razones expuestas esta dependencia encuentra que el arte previo afecta la altura inventiva de la materia reclamada y por consiguiente considera que se configura el incumplimiento de las disposiciones normativas del artículo 18 D. 486.

7. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

N°	Documento N°	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	Artículo 1	1 a 10	Nivel Inventivo
D2	Artículo 2	1 a 10	Nivel Inventivo
D3	Artículo 3	1 a 10	Nivel Inventivo
D4	US4427670	1 a 10	Nivel Inventivo
D5	US5489615	1 a 10	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso