

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:64610

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-027709

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 26 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 10 de febrero de 2014, con el N° 14-027709-00000-0000, por (el) (los) la(s) sociedad(es) Cross SA y Eurodrug Laboratories B.V., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE UN MEDICAMENTO QUE CONTIENE POR LO MENOS UNA FUNCIÓN TOXICÓFORA Y N-ACETIL-L-CISTEÍNA", que corresponde a la solicitud internacional PCT/EP2011/063829 del 11 de agosto de 2011.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 694 el 09 de mayo de 2014 habiéndose presentado oposición por parte de (el) (los) la(s) sociedad(es) Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S., la(s) cual(es) una vez fue(ron) estudiada(s) por el Despacho, desvirtúa(n) la patentabilidad del objeto en estudio como se analizará más adelante.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 3280, notificado por fijación en lista el 31 de marzo de 2015, se requirió a (el) (los) (las) solicitante(s) en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

CUARTO: Que (el) (los) la(s) solicitante(s) mediante escrito radicado bajo el N° 14-027709-00009-0000 el 30 de junio de 2015, respondió (respondieron) oportunamente el requerimiento formulado y presenta(n) nueva(s) reivindicación(es) 1 a 10 que reemplaza(n) la(s) originalmente presentada(s), atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo. Se aceptó el nuevo capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

QUINTO: Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina *"Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial."*

SEXTO: Que por otra parte el artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina señala: *"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción."*

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:64610

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-027709

Las reivindicaciones podrán ser independientes o dependientes. Una reivindicación será independiente cuando defina la materia que se desea proteger sin referencia a otra reivindicación anterior. Una reivindicación será dependiente cuando defina la materia que se desea proteger refiriéndose a una reivindicación anterior. Una reivindicación que se refiera a dos o más reivindicaciones anteriores se considerará una reivindicación dependiente múltiple.”

La nueva reivindicación 8 no es clara porque se refiere a un resultado a alcanzar cuando menciona que la composición farmacéutica está caracterizada porque la N-acetil-L-cisteína (NAC) tiene una biodisponibilidad más rápida que aquella de la nimesulida. El resultado a alcanzar no define al producto porque la invención no queda definida por el resultado a alcanzar, puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se sugiere reemplazarlo por las características esenciales, estructurales o funcionales, que contribuyen a la obtención de ese efecto.

SÉPTIMO: Que la(s) reivindicación(es) 1 a 10, no cumple(n) con el requisito de nivel inventivo, Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

7.1. Análisis de la(s) oposición(es) presentada(s) por (el) (los) la(s) sociedad(es) Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

La sociedad opositora afirma que las composiciones y formulaciones farmacéuticas que comprenden por lo menos un medicamento que contiene por lo menos una función toxicófora, N-acetil-l-cisteina (NAC), por lo menos un agente antioxidante y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, útiles en la prevención y/o reducción de la ocurrencia de reacciones adversas de los medicamentos (IADRs), son prácticas y eventos totalmente conocidos en la industria farmacéutica y que no existe ninguna novedad sobre estos preceptos y mucho menos nivel inventivo. Y agrega que las composiciones y formulaciones farmacéuticas que involucran moléculas como las propuestas en la presente solicitud, no presentan ninguna clase de novedad, ni de nivel inventivo, luego sería inadecuado conceder un beneficio patentario para las mismas.

La oponente señala que no puede la solicitante pretender acceder a un beneficio patentario sobre composiciones y formulaciones farmacéuticas que comprenden moléculas que se encuentran descubiertas y plenamente identificadas en el sector químico-farmacéutico, así como la atorvastatina, para lo cual hace referencia a la monografía de atorvastatina presente en el libro “The Merck Index”, en la cual se referencia los documentos de patente EP4049281 y US5273995.

La opositora menciona que la solicitud reclama materia no patentable como métodos de tratamiento. Además, menciona que un efecto sinérgico nuevo no se considera inventivo como tal, dado que puede ser obvio para una persona versada en la materia y para esto hace referencia a un fragmento del libro Pautas para el examen de patentes farmacéuticas, CEIDIE, Pag. 8, y agrega que las combinaciones deben considerarse excluidas de beneficios de patente.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:64610

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-027709

Finalmente, la oponente señala que la solicitud en curso carece de los requisitos fundamentales para otorgársele el privilegio de patente de invención, particularmente en materia de novedad y/o nivel inventivo si se tiene en cuenta la materia revelada en los documentos: WO9847534 (D1); EP1574221 (D2); Drug Induced liver injury: a clinical update (D3); Anticonvulsant hypersensitivity síndrome: is there a role for immunomodulation? (D4); N-acetylcysteine attenuates NSAID-induced rat renal failure by restoring intrarenal prostaglandin synthesis (D5); intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure (D6).

Respuestas de las Solicitantes

Las solicitantes señalan que en el nuevo pliego reivindicatorio fueron eliminadas las reivindicaciones 12 a 14 que hacían referencia a métodos de tratamiento o usos. Además, menciona que la sociedad opositora se limita a reproducir una copia de los documentos citados en el informe de búsqueda internacional puesto que los documentos citados corresponden a los analizados por la Oficina Europea de Patentes, en los que algunos de los documentos fueron citados como referencia y no para sustentar una objeción por incumplimiento de alguno de los requisitos de patentabilidad.

Con respecto a que las mezclas o combinaciones de compuestos conocidos no son patentables las solicitantes establecen que el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, por vía de interpretación prejudicial ha desvirtuado la afirmación de la oponente y señala que en ciertos casos la combinación o mezcla de compuestos conocidos puede llegar a ser patentable.

Las solicitantes argumentan que el capítulo reivindicatorio fue modificado para especificar que la nimesulida es el medicamento que comprende una función toxicófora, y establece que las referencias citadas por la sociedad opositora, así como la mayor parte de las objeciones realizadas serían irrelevantes porque ninguno de los documentos citados se refiere específicamente a la nimesulida, a la combinación específica de nimesulida con N-acetil-L-cisteína, así como la prevención y/o reducción de IADRs con dicha combinación junto a un antioxidante.

Las solicitantes argumentan que el documento D1 se refiere a NAC como estabilizador de una serie de NSAIDs entre los que la nimesulida no se encuentra incluida. Respecto al documento D2 señalan que éste se refiere al uso de NAC en la estabilización de formulaciones inyectables de diclofenaco, y que éste no referencia la nimesulida como tampoco la prevención y/o reducción de IADRs.

En cuanto al documento las solicitantes D3 establecen que éste se refiere a una investigación epidemiológica en la ocurrencia de IADRs en diferentes poblaciones, y menciona que la referencia contiene solo especulaciones y conclusiones preliminares, y que la NAC está reportada incorrectamente como un antídoto para pacientes con insuficiencia hepática aguda. Además, agregan que la nimesulida no se menciona en ninguna parte del documento.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:64610

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-027709

Las solicitantes argumentan respecto al documento D4 que éste se refiere al uso combinado de NAC e inmunoglobulina para prevenir la lesión hepática debida al tratamiento con fenitoína y que las dosis de NAC administradas son mucho más altas que las que se administrarían en las formulaciones de la presente solicitud. Las solicitantes señalan que el último párrafo del documento D4 establece que los autores no pueden estar seguros de que una de las terapias individualmente pueda ser eficaz, y que el documento D4 en ningún momento se refiere a la nimesulida.

Frente al documento D5 las solicitantes indican que éste enseña la administración parenteral de NAC en combinación con NSAID, en partículas diclofenaco, en un modelo de NSAID inducido por insuficiencia renal, y señala que el documento esencialmente se refiere a la toxicidad general del diclofenaco mediada por la síntesis de PGE2 la cual según éste es bastante diferente de la reacción adversa idiosincrática de la solicitud.

Finalmente, las solicitantes expresan que el documento D6 revela la administración intravenosa de altas dosis de NAC a pacientes con insuficiencia hepática aguda e indica que el documento esencialmente se refiere a la posibilidad de una supervivencia prolongada de los pacientes libre de transplantes con insuficiencia hepática aguda y no menciona la nimesulida.

Respuesta del Examinador Técnico

Este despacho encuentra que la oponente se limita a nombrar los documentos citados en la búsqueda internacional, sin establecer cómo dichos documentos afectan los requisitos de patentabilidad de las composiciones reclamadas. Sin embargo, este despacho procede a analizar dichos documentos:

- WO9847534 (D1): Se refiere a composiciones estabilizadas que comprenden una combinación de un AINES, NAC y una combinación de antioxidantes.
La anterioridad divulga un medicamento estabilizado con una cantidad de compuestos cisteinil o dicisteinil, particularmente N-acetilcisteina en combinación con un agente analgésico no-esteroideo para suprimir el daño de un órgano, especialmente el hígado y el daño inflamatorio, conteniendo una mezcla estabilizadora comprendiendo al menos tres ingredientes de la serie que comprende: a) ácido ascórbico (vitamina C), b) uno o más tocoferoles (vitamina E), c) uno o más carotenoides y/o vitamina A y d) uno o más flavonoides naturales o sintéticos, bioflavonoides, flavonoles, o catequinas (Reiv. 1).
A pesar que el documento WO9847534 no menciona específicamente la nimesulida, si menciona varios AINES de estructura diferente, por lo cual se considera que el documento puede ser tenido en cuenta durante el análisis de patentabilidad (se usará su equivalente en inglés US2003119909).
- EP1574221(D2): Se refiere a una composición inyectable estable que comprende diclofenaco, una ciclodextrina, y un antioxidante seleccionado de monotioglicerol o una combinación de EDTA y N-acetilcisteina. El documento no será tenido en cuenta durante el examen de patentabilidad puesto que está enfocado a mejorar la estabilidad de las composiciones inyectables de diclofenaco y no a prevenir los

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:64610

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-027709

efectos adversos idiosincráticos del mismo. Adicionalmente, la NAC en la anterioridad se usa como un antioxidante en combinación con EDTA y es opcional.

- “Drug Induced liver injury: a clinical update” (D3): El documento enseña que el uso de N-acetilcisteína es beneficioso para pacientes con daño hepático agudo idiosincrático causado por medicamentos entre los que menciona AINES, antibióticos, entre otros medicamentos de diversos tipos (todo el documento; Pág. 6, tercer párr.; conclusión). Será tenido en cuenta durante el examen de patentabilidad ya que sugiere los efectos benéficos de la NAC para contrarrestar los efectos adversos de los AINES y otro variado tipo de medicamentos.
- “Anticonvulsant hypersensitivity síndrome: is there a role for immunomodulation?” (D4): No será tenido en cuenta durante el examen de patentabilidad debido a que se refiere al uso combinado de NAC e inmunoglobulina intravenosa en el tratamiento de un síndrome de hipersensibilidad a algunos anticonvulsivantes y no hace referencia a AINES, ni a nimesulida.
- “N-acetylcysteine attenuates NSAID-induced rat renal failure by restoring intrarenal prostaglandin synthesis”(D5): No será tenido en cuenta en el análisis de patentabilidad porque se refiere a que la NAC atenúa el deterioro renal causado por AINES, principalmente diclofenaco. El documento no hace ninguna referencia al uso de NAC para prevenir las reacciones hepáticas adversas de los AINES y no menciona la nimesulida.
- “Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophan acute liver failure” (D6): No será tenido en cuenta durante el examen de patentabilidad porque a pesar que menciona los beneficios de la NAC en pacientes con DILI (Drug Induced Liver Injury), no especifica los medicamentos causantes de DILI.
- Finalmente, frente al documento “The Merck Index” cabe señalar que las patentes allí citadas y mencionadas por la oponente se refieren a atorvastatina, sus sales farmacéuticas y las composiciones que las comprenden, y no hacen referencia a una composición farmacéutica que comprende al menos un medicamento que contiene al menos una función toxicófora, N-acetil-L-cisteína (NAC), al menos un agente antioxidante seleccionado del grupo conformado por vitamina E, ácido tióctico, metabisulfito de sodio y una mezcla de los mismos y al menos un excipiente fisiológicamente aceptable, en donde dicho medicamento que contiene al menos una función toxicófora es nimesulida. En consecuencia, las patentes mencionadas por la oponente y citadas en “The Merck Index” no afectan la novedad, ni el nivel inventivo de la composición reclamada.

Los documentos WO9847534 y “Drug Induced liver injury: a clinical update” presentados en la Oposición desvirtúan el Nivel Inventivo del objeto de esta solicitud; por lo cual se considerarán dentro del Examen de Patentabilidad.

7.2. Objeto de la invención.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:64610

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-027709

El problema técnico consiste en la necesidad de proporcionar una composición farmacéutica útil para prevenir y/o reducir la ocurrencia de reacciones idiosincráticas adversas de los medicamentos, causadas por un medicamento que contiene por lo menos una función toxicófora y la cual comprenda el medicamento que contiene por lo menos una función toxicófora.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un medicamento que contiene al menos una función toxicófora, N-acetil-L-cisteína (NAC), al menos un agente antioxidante seleccionado del grupo conformado por vitamina E, ácido tióctico, metabisulfito de sodio y una mezcla de los mismos y al menos un excipiente fisiológicamente aceptable, en donde dicho medicamento que contiene al menos una función toxicófora es nimesulida.

7.3. Determinación del estado de la técnica.

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 11 de agosto de 2011, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud en fase internacional.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró (encontraron) el (los) siguiente(s) documento(s) que anticipa(n) el objeto de esta solicitud

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US2003119909	Stabilized medicament containing cysteinyl derivatives	26/Junio/2003
D2	Curr Opin Gastroenterol. 2010 May ; 26(3): 222–226.	Drug-induced liver injury: a clinical update	Mayo/2010

El documento D1¹ divulga un medicamento estabilizado con una cantidad de compuestos cisteinil o dicisteinil, particularmente N-acetilcisteína en combinación con un agente analgésico no-esteroideo para suprimir el daño de un órgano, especialmente el hígado y el daño inflamatorio, conteniendo una mezcla estabilizadora comprendiendo al menos tres ingredientes de la serie que comprende: a) ácido ascórbico (vitamina C), b) uno o más tocoferoles (vitamina E), c) uno o más carotenoides y/o vitamina A y d) uno o más flavonoides naturales o sintéticos, bioflavonoides, flavonoles, o catequinas (Reiv. 1).

El documento D2 divulga que el uso de N-acetilcisteína es beneficioso para pacientes con daño hepático agudo idiosincrático causado por medicamentos entre los que menciona AINES, antibióticos, entre otros medicamentos de diversos tipos (todo el documento; Pág. 6, tercer párr.; conclusión).

7.4. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo.

Según lo dispuesto en el artículo 18 de la Decisión 486: “Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la

¹[http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=US&NR=2003119909A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20030626&DB=worldwide.espacenet.com&locale=en_EP)

[CC=US&NR=2003119909A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20030626&DB=worldwide.espacenet.com&locale=en_EP](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=US&NR=2003119909A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20030626&DB=worldwide.espacenet.com&locale=en_EP)

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:64610

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-027709

materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”.

En el presente caso, la composición reclamado(a) en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la(s) reivindicación(es) 1 está(n) referida(s) a: *“Una composición farmacéutica que comprende al menos un medicamento que contiene al menos una función toxicófora, N-acetil-L-cisteína (NAC), al menos un agente antioxidante seleccionado del grupo conformado por vitamina E, ácido tióctico, metabisulfito de sodio y una mezcla de los mismos y al menos un excipiente fisiológicamente aceptable, en donde dicho medicamento que contiene al menos una función toxicófora es nimesulida”* (Ver radicado N° 14-027709-00009-0000)

La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la(s) reivindicación(es) 1, y las reveladas en el (los) documento(s) D1 y D2 que representa(n) el estado de la técnica:

Tabla 1

Características esenciales	D1	D2
Una composición farmacéutica que comprende:	Composición farmacéutica que comprende:	Establece que la N-acetilcisteína es beneficiosa para pacientes con daño hepático agudo idiosincrático causado por medicamentos entre los que menciona AINES, antibióticos, entre otros (todo el documento; Pág. 6, tercer párr.; conclusion).
al menos un medicamento que contiene al menos una función toxicófora, en donde dicho medicamento que contiene al menos una función toxicófora es nimesulida.	Un NSAID (Reiv. 1)	
N-acetil-L-cisteína (NAC)	Un compuesto cisteinil o dicisteinil, particularmente N-acetilcisteína (Reiv. 1)	
al menos un agente antioxidante seleccionado del grupo conformado por vitamina E, ácido tióctico, metabisulfito de sodio y una mezcla de los mismos, y	Al menos tres componentes de la serie ácido ascórbico (vitamina C), uno o más tocoferoles (vitamina E), uno o más carotenoides y/o vitamina A y uno o más flavonoides naturales o sintéticos, bioflavonoides, flavonoles, o catequinas (Reiv. 1)	
al menos un excipiente fisiológicamente aceptable	Así como aditivos farmacéuticamente aceptables y/o agentes portadores para administración per oral, tópica, parenteral o rectal si se requiere (Reiv. 1; Párrs. [0023], [0055], [0056]).	

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

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:64610

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-027709

El documento D1 divulga un medicamento estabilizado con una cantidad de compuestos cisteinil o dicisteinil, particularmente N-acetilcisteína en combinación con un agente analgésico no-esteroideo para suprimir el daño de un órgano, especialmente el hígado y el daño inflamatorio, conteniendo una mezcla estabilizadora comprendiendo al menos tres ingredientes de la serie que comprende: a) ácido ascórbico (vitamina C), b) uno o más tocoferoles (vitamina E), c) uno o más carotenoides y/o vitamina A y d) uno o más flavonoides naturales o sintéticos, bioflavonoides, flavonoles, o catequinas (Reiv. 1). El documento D1 establece que la administración combinada de un AINES y un derivado de cisteína reduce los efectos secundarios dañinos de forma inesperada (Párr. [0010]).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la composición farmacéutica divulgada en el documento D1 consiste en que el documento D1 no establece que el AINES pueda ser específicamente nimesulida.

El efecto que logra el incluir esta característica es que previene específicamente las reacciones hepáticas idiosincráticas que puede causar la nimesulida.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar la composición divulgada en el documento D1 para obtener una composición que comprenda nimesulida y que prevenga específicamente las reacciones hepáticas idiosincráticas que puede causar dicho fármaco”.

Sin embargo, el documento D1 sugiere el uso de diversos tipos de AINES, con diferentes estructuras (Reiv. 2).

Por otro lado, el documento D2 enseña que el uso de N-acetilcisteína es beneficioso para pacientes con daño hepático agudo idiosincrático causado por medicamentos entre los que menciona AINES, antibióticos, entre otros medicamentos de diversos tipos (todo el documento; Pág. 6, tercer párr.; conclusión), y es del conocimiento común de la persona versada en la materia que la nimesulida es un AINES que produce hepatotoxicidad idiosincrática, al igual que otros AINES².

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría la nimesulida dentro de las formulaciones divulgadas en el documento D1, porque el documento D1 divulga que se puede usar un AINES como agente activo en combinación con N-acetilcisteína y menciona diferentes tipos de AINES, y el documento D2 enseña el uso de N-acetilcisteína como benéfico en el tratamiento de personas con daño hepático agudo idiosincrático causado por medicamentos como los AINES, por lo cual tendría una expectativa razonable de obtener con la nimesulida el mismo efecto que se obtiene con los demás AINES divulgados en el documento D1 porque es de su conocimiento común que la nimesulida causa hepatotoxicidad idiosincrática al igual que otros AINES³. Por lo cual el objeto de la reivindicación 1 se considera obvio.

Asimismo, los documentos D1 y D2 divulgan las características de las reivindicaciones dependientes así:

² Drug Saf. 2002;25(9):633-48. Mechanisms of NSAID-induced hepatotoxicity: focus on nimesulide.

³ Drug Saf. 2002;25(9):633-48. Mechanisms of NSAID-induced hepatotoxicity: focus on nimesulide.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:64610

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-027709

- Reivindicación 2: El documento D1 divulga que la relación de N-acetilcisteína: AINES es 0.05 – 2.0% en peso: 0 – 2.0% en peso (Párr. [0025]; Ej. productivo).
- Reivindicaciones 3, 4 y 7: El documento D1 enseña que los medicamentos pueden estar presentes en una forma opcionalmente recubierta, resistente a jugos gástricos y/o cápsulas retardadas, tabletas masticables o sublinguales, formulaciones efervescentes, tabletas, gránulos, pellets, microcápsulas, suspensiones, entre otras (Párr. [0031], [0052] y [0053]).
- Reivindicaciones 5 y 6: El documento D1 divulga que las composiciones pueden ser comprimidos recubiertos y comprimidos multicapa (Párr. [0031], [0054])

Las reivindicaciones dependientes 2-7 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al producto de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

En el presente caso, la composición reclamado(a) en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la(s) reivindicación(es) 9 está(n) referida(s) a: “*Un comprimido multicapa que comprende al menos una capa que contiene:*

- *N-acetil-L-cisteína,*
- *Al menos un antioxidante seleccionado del grupo conformado por vitamina E, ácido tióctico, metabisulfito de sodio y una mezcla de los mismos, y*
- *Opcionalmente al menos un excipiente fisiológicamente aceptable;*
- *Y al menos una segunda capa que contiene:*
- *Nimesulida; y*
- *Al menos un excipiente fisiológicamente aceptable” (Ver radicado N° 14-027709-00009-0000)*

La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la(s) reivindicación(es) 9, y las reveladas en el (los) documento(s) D1 y D2 que representa(n) el estado de la técnica:

Tabla 2

Características esenciales	D1	D2
un comprimido multicapa que comprende al menos una capa que contiene:	Composición farmacéutica que puede ser una tableta multicapa que comprende (Párr. [0054]):	Establece que la N-acetilcisteína es beneficiosa para pacientes con daño hepático agudo idiosincrático causado por medicamentos entre los que menciona AINES, antibióticos, entre otros (todo el documento; Pág. 6, tercer párr.; conclusion).
-N-acetil-L-cisteína, - al menos un antioxidante, y - opcionalmente al menos un excipiente fisiológicamente aceptable;	Un compuesto cisteinil o dicisteinil, particularmente N-acetilcisteína (Reiv. 1), Al menos tres componentes de la serie ácido ascórbico (vitamina C), uno o más tocoferoles (vitamina E), uno o más carotenoides y/o vitamina A y uno o más flavonoides naturales o sintéticos, bioflavonoides,	

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:64610

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-027709

Características esenciales	D1	D2
	flavonoles, o catequinas (Reiv. 1). Así como aditivos farmacéuticamente aceptables y/o agentes portadores para administración per oral, tópica, parenteral o rectal si se requiere (Reiv. 1; Párrs. [0023], [0055], [0056]).	
Y al menos una segunda capa que contiene: -nimesulida; y - al menos un excipiente fisiológicamente aceptable.	Un NSAID (Reiv. 1) Así como aditivos farmacéuticamente aceptables y/o agentes portadores para administración per oral, tópica, parenteral o rectal si se requiere (Reiv. 1; Párrs. [0023], [0055], [0056]).	

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 9 porque:

El documento D1 divulga un medicamento, que puede ser una tableta multicapa, estabilizado con una cantidad de compuestos cisteinil o dicisteinil, particularmente N-acetilcisteína en combinación con un agente analgésico no-esteroideo para suprimir el daño de un órgano, especialmente el hígado y el daño inflamatorio, conteniendo una mezcla estabilizadora comprendiendo al menos tres ingredientes de la serie que comprende: a) ácido ascórbico (vitamina C), b) uno o más tocoferoles (vitamina E), c) uno o más carotenoides y/o vitamina A y d) uno o más flavonoides naturales o sintéticos, bioflavonoides, flavonoles, o catequinas (Reiv. 1; Párr. [0054]). El documento D1 establece que la administración combinada de un AINES y un derivado de cisteína reduce los efectos secundarios dañinos de forma inesperada (Párr. [0010]).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 9 y la composición farmacéutica divulgada en el documento D1 consiste en que el documento D1 no establece que el AINES pueda ser específicamente nimesulida.

El efecto que logra el incluir esta característica es que previene específicamente de las reacciones hepáticas idiosincráticas que puede causar la nimesulida.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar la composición divulgada en el documento D1 para obtener una composición que comprenda nimesulida y que prevenga específicamente las reacciones hepáticas idiosincráticas que puede causar dicho fármaco”.

Sin embargo, el documento D1 sugiere el uso de diverso tipo de AINES, de diferentes estructuras (Reiv. 2).

Por otro lado, el documento D2 enseña que el uso de N-acetilcisteína es beneficioso para pacientes con daño hepático agudo idiosincrático causado por medicamentos entre los

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:64610

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-027709

que menciona AINES, antibióticos, entre otros medicamentos de diversos tipos (todo el documento; Pág. 6, tercer párr.; conclusión), y es del conocimiento común de la persona versada en la materia que la nimesulida es un AINES que produce hepatotoxicidad idiosincrática, al igual que otros AINES⁴.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría la nimesulida dentro de las formulaciones divulgadas en el documento D1, porque el documento D1 divulga que se puede usar un AINES como agente activo en combinación con N-acetilcisteína y menciona diferentes tipos de AINES, y el documento D2 enseña que el uso de N-acetilcisteína como benéfico en el tratamiento de persona con daño hepático agudo idiosincrático causado por medicamentos como los AINES, por lo cual tendría una expectativa razonable de obtener con la nimesulida el mismo efecto que se obtiene con los demás AINES divulgados en el documento D1 porque es de su conocimiento común que la nimesulida causa hepatotoxicidad idiosincrática al igual que otros AINES⁵. Por lo cual el objeto de la reivindicación 9 se considera obvio.

Respuesta a los argumentos de (el) (los) la(s) señor(es) solicitante(s) / solicitante(s) / señora(s) solicitante(s)

Las solicitantes establecen que el documento D1 se refiere a N-acetilcisteína como estabilizador de una serie de AINES entre los que la nimesulida no está incluida, y que en consecuencia, una persona versada en la materia no se vería motivada a emplear nimesulida en la composición farmacéutica objeto de protección en la presente solicitud a partir de las enseñanzas del documento D1, toda vez que dicho documento no enseña, ni sugiere emplear dicho compuesto en composiciones como la que se pretende proteger. La solicitante señala que por su parte, el documento D2 se refiere al uso de N-acetilcisteína en la estabilización de formulaciones inyectables de diclofenaco, sin hacer referencia alguna a nimesulida y mucho menos a la combinación entre N-acetilcisteína y nimesulida en la prevención y/o reducción de AINES.

Es oportuno aclarar que el análisis de nivel inventivo efectuado a la presente solicitud se basa en las enseñanzas que en conjunto divulgan los documentos D1 y D2, junto con el conocimiento de la persona versada en la materia, y no a las enseñanzas de dichos documentos en forma aislada. El documento D1 divulga que la administración combinada de un AINES y un derivado de cisteína, que es preferiblemente N-acetilcisteína, reduce los efectos secundarios dañinos de diferentes tipos de AINES de forma inesperada (Párr. [0010]). Por su parte, el documento D2, enseña que el uso de N-acetilcisteína es beneficioso para pacientes con daño hepático agudo idiosincrático causado por medicamentos entre los que menciona AINES, antibióticos, entre otros medicamentos de diversos tipos (todo el documento; Pág. 6, tercer párr.; conclusión). Adicionalmente, es del conocimiento común de la persona versada en la materia que la nimesulida es un AINES que produce hepatotoxicidad idiosincrática, de forma comparable a otros AINES. En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia se vería motivada por la información divulgada en los documentos D1 y D2 que divulgan las ventajas del uso de la N-acetilcisteína para prevenir o tratar los efectos adversos de una gran variedad de

⁴ Idem³

⁵ Idem³

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:64610

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-027709

AINES y otros tipos de medicamentos, a obtener una composición que comprendiera N-acetilcisteína y otro AINES como la nimesulida, porque es conocido que las reacciones adversas hepáticas de la nimesulida son comparables a las de otros AINES⁶, por lo cual tendría la expectativa razonable de que con una composición que comprenda N-acetilcisteína y nimesulida obtendría los mismos resultados de reducción de efectos secundarios de las composiciones divulgadas en el documento D1.

Las solicitantes establecen que ninguno de los documentos citados revela o sugiere la acción preventiva de la NAC en la reducción de la frecuencia en la que ocurren reacciones idiosincráticas adversas. Adicionalmente, las solicitantes presentan datos experimentales con los cuales quieren demostrar la acción inesperada y significativa de la combinación de nimesulida con N-acetilcisteína (NAC) en un barrido de los intermediarios metabólicos amino-nimesulida, los cuales son reactivos y tóxicos, que se forman después de la administración de la nimesulida. Las solicitantes señalan que gracias a esto, la combinación de nimesulida y NAC en la formulación reivindicada es capaz de prevenir y/o reducir la ocurrencia de reacciones idiosincráticas adversas causadas por la producción y circulación de metabolitos tóxicos después de la administración de nimesulida. Las solicitantes señalan que el ensayo presentado muestra una comparación de las cantidades relativas de amino-nimesulida y aductos amino-hidroxi-nimesulida urinario acetil cisteína después de 7 días de administración de la combinación reclamada versus la nimesulida sola.

Se aclara a las solicitantes que el documento D1 específicamente señala que la administración combinada de un AINES y un derivado de cisteína, que es preferiblemente N-acetilcisteína, reduce los efectos secundarios dañinos de diferentes tipos de AINES de forma inesperada (Párr. [0010]). Por lo cual dicho efecto es esperado en vista de la información divulgada en el documento D1. Adicionalmente, el mecanismo por el cual la NAC actúa como antídoto en el tratamiento de envenenamiento por AINES es conocido⁷, por lo cual el hecho de que la solicitante presente los datos de reacción de la NAC con los metabolitos tóxicos de nimesulida no le confiere nivel inventivo a la solicitud.

SÉPTIMO: Que de acuerdo con el objeto de la solicitud, el título quedará de la siguiente manera: "COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE NIMESULIDA Y N-ACETIL-L-CISTEÍNA".

En conclusión, teniendo en cuenta que los argumentos de la solicitante no desvirtúan de manera alguna las objeciones a la patentabilidad ya sustentada, el Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Declarar fundada la oposición presentada por (el) (los) la(s) sociedad(es) Laboratorio Franco Colombiano LAFRANCOL S.A.S., de acuerdo con las

⁶ Idem³

⁷ Exp Toxic Pathol 2002; 53: 489–500. URBAN & FISCHER. Acetaminophen hepatotoxicity and mechanisms of its protection by N-acetylcysteine: a study of Hep3B cells.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:64610

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/14-027709

razones expuestas en la parte considerativa de la presente Resolución.

ARTÍCULO SEGUNDO: Denegar la patente de invención a la creación titulada “COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE NIMESULIDA Y N-ACETIL-L-CISTEÍNA”.

ARTÍCULO TERCERO: Notificar el contenido de la presente resolución a (el) (los) la(s) sociedad(es) Cross SA y Eurodrug Laboratories B.V, y a (el) (los) la(s) sociedad(es) Laboratorio Franco Colombiano LAFRANCOL S.A.S., en calidad de Opositor (a) (es) (as), advirtiéndoles que contra ella procede el recurso de reposición, ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 17 Sep 2015

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor(a)

LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ, CAVELIER@CAVELIER.COM

Doctor(a)

TITO NOE PARRA MURILLO, tparra@lafrancol.com

Elaboró: Juanita Catalina Rico Valbuena

Revisó: Lyna Del Carmen Mordecay Dunoyer

Revisó: Jose Luis Salazar Lopez

Aprobó: JosÉ Luis Londoño FernÁndez