

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:2716

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/14-027709

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

En ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en el numeral 34 del artículo 3 del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO

PRIMERO: Que mediante Resolución No. 64610 del 17 de Septiembre de 2015, la Superintendencia de Industria y Comercio denegó la patente de invención a la creación denominada: “COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE NIMESULIDA Y N-ACETIL-L-CISTEÍNA”, con fundamento en los artículos 18 y 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, al estimar que la materia de las reivindicaciones 1 a 10 no cumplen con el requisito de nivel inventivo y la materia de la reivindicación 8 no cumple con el requisito de claridad.

SEGUNDO: Que mediante escrito radicado en esta Entidad el 05 de Noviembre de 2015, con el No. 14-027709-00013-0000, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, la sociedad CROSS SA AND EURODRUG LABORATORIES B.V. interpuso recurso de reposición contra la citada Resolución, con fundamento en los argumentos que a continuación se sintetizan:

En primera instancia, la sociedad recurrente manifiesta que presenta una modificación al capítulo reivindicatorio que no implica ampliación de la divulgación contenida en la solicitud inicial. El nuevo capítulo reivindicatorio está conformado por nueve (9) reivindicaciones y la sociedad recurrente lo acompaña de la tasa correspondiente por modificación de la solicitud.

Frente a las objeciones que trasladó el Despacho por falta de claridad de las reivindicaciones, la recurrente manifiesta haber eliminado la reivindicación 8, con lo cual entiende superada la objeción antes indicada.

En cuanto tiene ver con el examen de nivel inventivo la sociedad recurrente manifiesta que la combinación de los documentos citados (D1 y D2) no sugiere el producto reivindicado: combinación de N-acetilcisteína con nimesulida, lo anterior debido a que ninguno de estos documentos por separado o en combinación logra anticipar la acción significativa de la composición reivindicada en cuanto al barrido de compuestos producidos en el metabolismo de nimesulida como amino-nimesulida, los cuales son tóxicos y reactivos, por lo anterior, la recurrente solicita que se consideren los datos experimentales con los que se demuestra un resultado inesperado y una ventaja significativa frente a las composiciones del estado de la técnica.

La recurrente se refiere de forma particular al contenido del documento D1 y señala que

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:2716

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/14-027709

no menciona resultados específicos que indiquen una acción de barrido similar a la que se demuestra en los datos experimentales que anexa al memorial del recurso. La sociedad recurrente sostiene que el documento D1 se limita a indicar que la administración combinada de un AINE y un derivado de cisteína reduce los efectos secundarios, sin especificar cómo logra esta reducción y sin especificar al compuesto nimesulida, de lo anterior, la recurrente concluye que el efecto reportado se debe considerar inesperado, en razón a que la persona versada en la materia nunca se habría visto motivada a seleccionar de forma específica la nimesulida a partir de las enseñanzas de los documentos citados y claramente el técnico de nivel medio habría tenido que consultar otras fuentes bibliográficas, lo que no va acorde con el método problema solución.

A continuación, la recurrente señala que el documento D1 se refiere a la N-acetilcisteína como un estabilizante de una serie de AINES entre los cuales no se incluye la nimesulida y por otra parte, el documento D2 se refiere al uso de N-acetilcisteína como estabilizante de formulaciones inyectables de diclofenaco. Y este documento no presenta ninguna referencia frente a nimesulida ni su combinación con N-acetilcisteína para la prevención de IADRs.

Ahora bien, la recurrente sostiene que aun cuando la persona versada en la materia considere el hecho de que la nimesulida causa hepatotoxicidad idiosincrática al igual que otros AINES, de ninguna manera se hubiera visto motivada a combinar las enseñanzas de los documentos D1 y D2 para anticipar la invención. Y agrega que las apreciaciones del Despacho en este punto se basan en la clase farmacológica a la que pertenecen los AINES y cita la referencia de G. Stirnimann et al. 2010. para señalar que se trata de un mecanismo metabólico de ciertos fármacos que generan metabolitos reactivos capaces de interferir con la homeostasis celular del hepatocito, induce señales de apoptosis y por consiguiente una respuesta inmune que incrementa el daño celular. La recurrente concluye que el Despacho se equivoca al señalar que las reacciones de toxicidad idiosincrática sobre el hígado no tienen ocurrencia como consecuencia de una clase farmacológica sino que se relacionan directamente con la estructura química del ingrediente activo que presenta una función metabólicamente inestable que da lugar a intermediarios reactivos que promueven una respuesta inmune adaptativa y daño celular, por lo que no se puede concluir que siempre se presenta el efecto positivo causado por N-acetilcisteína sobre el metabolismo de cualquier antiinflamatorio no esterooidal, dado que esto depende de la estructura del fármaco.

TERCERO: Que requerida la sociedad opositora LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO, LAFRANCOL S.A.S., para que se pronunciara respecto a las pruebas allegadas con el recurso, este Despacho encuentra que la sociedad no se manifestó al respecto.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:2716

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/14-027709

CUARTO: Que dentro del contexto antes descrito, esta Entidad procede a resolver el recurso de reposición interpuesto, teniendo en cuenta los argumentos de las partes en los siguientes términos:

De acuerdo con la modificación aportada por la sociedad recurrente es del caso indicar que el objeto y alcance de la materia reivindicada en el radicado bajo el No. 14-027709-00013-0000 del 05 de Noviembre de 2015 corresponde a:

Una composición farmacéutica que comprende al menos un medicamento que contiene una función toxicófora como nimesulida en combinación con 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 con al menos un excipiente fisiológicamente aceptable. (Reivindicaciones 1 a 7)

Asimismo, el nuevo capítulo reivindicatorio presenta 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, un excipiente fisiológicamente aceptable y al menos una segunda capa que contiene: nimesulida y al menos un excipiente fisiológicamente aceptable (Reivindicaciones 8 y 9).

Respecto de la modificación aportada por la recurrente es del caso manifestar que se acepta en la medida que se trata de una restricción al capítulo reivindicatorio anterior y los objetos se encuentran debidamente sustentados en la memoria descriptiva de la solicitud, con lo cual, se cumple con los presupuestos normativos del artículo 34 de la Decisión 486 Adicionalmente, la recurrente ha presentado el comprobante de pago de la tasa por modificación de la solicitud.

En cuanto corresponde a la objeción de claridad formulada en el caso de la antigua reivindicación 8, en la que se hacía referencia a un resultado que se busca alcanzar mediante el control de la biodisponibilidad de la N-acetil-cisteína frente al fármaco nimesulida, es del caso manifestar que se entiende superada, dado que el nuevo capítulo reivindicatorio aportado no comprende esta referencia.

Frente a las enseñanzas de los documentos citados en la Resolución impugnada: D1 (US2003119909) y D2 (*Ghabril M. et al.* 2010)¹, es del caso manifestar que en efecto revelan información sobre la hepatotoxicidad de algunos fármacos clasificados dentro de la categoría farmacoterapéutica de los AINEs, efectos denominados idiosincráticos porque se asocian al metabolismo (farmacocinética) del fármaco. En particular, el documento D1 revela que fármacos como paracetamol, salicilatos como: ASA, ibuprofeno, ketoprofeno o naproxeno y derivados de indol como sulindac, derivados oxicam como piroxicam, fenamato y derivados del ácido mefenámico, o pirazol como

¹

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:2716

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/14-027709

fenilbutazona, fenazona, propilfenazona o metamizol (Reivindicación 2, Pág. 9, Col. 1) causan inflamación en el hígado (Párr. 0011, Pág. 2, Col 1), por tal razón se recurre al efecto estabilizador con N-acetil cisteína (Reivindicación 8, Pág. 9, Col. 2) y a la posibilidad de incluir dentro de las formulaciones una selección de tres componentes elegidos a partir de la siguiente lista:

- a) Ácido ascórbico (vitamina C)
- b) Tocoferoles (vitamina E)
- c) Carotenoides (vitamina A)
- d) Flavonoides

El documento D1 también hace referencia a la posibilidad de diseñar tabletas efervescentes, granulado efervescente (Párr. 0058, Pág. 6, Col. 2) y sólidos de aplicación sublingual (Párr. 0053, Pág. 6, Col. 2). Sin embargo, el documento falla al indicar que dentro de los AINEs se pueda seleccionar nimesulida.

De otra parte, el documento D2 divulga un estudio de revisión frente a fármacos que causan reacciones idiosincráticas además del efecto farmacológico esperado, dentro de los que se encuentran: isoniazida (Pág. 3) y fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) (Pág. 4), fluoroquinolonas (Pág. 6) y acetaminofén (Pág. 6). Frente a este último el documento indica los resultados positivos frente al tratamiento de falla hepática en pacientes que fueron tratados con N-acetilcisteína. Sin embargo, es importante señalar que en el documento no se menciona nada frente al fármaco nimesulida, por lo que no se puede considerar su relevancia para el estudio de nivel inventivo porque no presenta de forma explícita la sugerencia o motivación razonable para combinar N-acetil-cisteína con nimesulida y un agente antioxidante adicional como vitamina E, ácido tióxico, metabisulfito de sodio o una mezcla de los mismos. Si bien el documento D2 establece que la N-acetilcisteína es beneficiosa para tratar pacientes con daño hepático agudo no permite asegurar que la invención, tal y como se encuentra reivindicada, se deriva de forma evidente a partir del estado de la técnica.

En este orden de ideas, le asiste la razón a la recurrente cuando se refiere de forma particular al contenido del documento D1 y señala que no menciona resultados específicos que indiquen una acción de barrido similar a la que se demuestra en los datos experimentales que anexa al memorial del recurso, por cuanto allí no se divulga la combinación específica de nimesulida con cisteína, por lo que este Despacho encuentra procedente revisar las pruebas aportadas con el recurso a la luz del estado de la técnica que a continuación se relaciona, dado que no se puede concluir anticipadamente que existía la manera de derivar los elementos estructurales que definen las composiciones reivindicadas, por el hecho de saber que la nimesulida al igual que otros AINES puede causar hepatotoxicidad hepática y por ende, resultaba previsible su combinación con cisteína, dado que ninguno de los documentos citados en la Resolución impugnada permite inferirlo razonablemente.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:2716

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/14-027709

En cuanto a la referencia de *G. Stirnimann et al.* 2010. para acreditar que la hepatotoxicidad corresponde a efecto del metabolismo de ciertos fármacos que generan especies reactivas capaces de interferir con la homeostasis celular del hepatocito e inducir señales apoptóticas es del caso señalar que no le asiste la razón a la recurrente cuando afirma que este hecho solo se predica de la estructura química que presentan los fármacos, por cuanto en el documento D2 claramente se presenta un estudio de revisión por medio del cual se demuestra con total claridad que este efecto se asocia también a ciertas categorías farmacoterapéuticas como es el caso de la clase de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

Por lo demás encuentra la Oficina que si bien el(los) documento(s) D2 no presenta la sugerencia o motivación razonable para combinar los ingredientes farmacéuticos indicados en la modificación aportada, existen otros documentos en el estado de la técnica que, eventualmente podrían llegar a afectar los requisitos de patentabilidad de la materia que ahora se reivindica como por ejemplo:

El documento WO2011035005, publicado el 24 de marzo de 2011, enseña una composición que comprende acetaminofén con uno o más ingredientes seleccionados entre: S-adenosilhomocisteína (SAH), S-metilmetionina (SMM), cisteína, betaína o una sal farmacéuticamente aceptable (Reivindicación 1, Pág. 30), en la reivindicación 32 (Pág. 33) se indica que la composición incluye un agente que puede causar hepatotoxicidad como es el caso de nimesulida, por lo tanto, el documento es pertinente, en la medida que divulga la combinación de cisteína con el fármaco en comento, razón por la cual es del caso realizar un nuevo examen de fondo.

El documento US2007128276, publicado el 07 de junio de 2007, divulga una formulación de liberación controlada de nimesulida, que puede incluir vitamina E como agente que aumenta la permeación (Reivindicación 24, Pág. 16) y puede ser una tableta multicapa (Reivindicaciones 16 y 22, Pág. 16) de tipo mucoadhesiva.

Por lo anteriormente expuesto, encuentra este Despacho procedente revocar la decisión impugnada y en su lugar, remitir el expediente a la Dirección de Nuevas Creaciones de esta Superintendencia, con el propósito de que se practique un nuevo estudio de patentabilidad.

Con fundamento en las anteriores consideraciones, el Superintendente de Industria y Comercio,

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:2716
Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/14-027709

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Revocar la decisión contenida en la Resolución No. 64610 del 17 de Septiembre de 2015, por medio de la cual se denegó una patente de invención.

ARTÍCULO SEGUNDO: Enviar el expediente a la Dirección de Nuevas Creaciones, para que se disponga lo relacionado con la práctica de un nuevo examen de patentabilidad de acuerdo con lo previsto en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina y hacer el correspondiente traslado al solicitante.

ARTÍCULO TERCERO: Notificar el contenido de la presente Resolución a la sociedad solicitante CROSS SA AND EURODRUG LABORATORIES B.V. y a la sociedad LAFRANCOL S.A.S., en calidad de opositora, advirtiéndoles que contra ella no procede recurso alguno.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE
Dada en Bogotá D.C., el 29 Ene 2016

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: Consuelo Leguizamon Leguizamon
Revisó: Carlos Daniel Lemus Giraldo
Revisó: Ricardo Camacho Garcia
Aprobó: JosÉ Luis Londoño FernÁndez