

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 14-27709- -24	FECHA: 2016-06-24 17:03:12
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 8
ACT: 519 TRASLADOINFORME	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

Asunto: Radicación: 14-27709- -24
Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 519
Oficio: 8216
Folios: 8

Patente de Invención	X			Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	X	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/EP2011/063829				
Fecha de Presentación Internacional	11/08/2011				

Como resultado del examen de fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Radicado N° 14-027709-00000-0000	10/Febrero/2014
Reivindicaciones:	Radicado N° 14-027709-00000-0000	10/Febrero/2014
	Radicado N° 14-027709-00004-0000	16/Julio/2014
	Radicado N° 14-027709-00007-0000	12/Noviembre/2014
	Radicado N° 14-027709-00013-0000	05/Noviembre/2015
Oposiciones:	Radicado N° 14-027709-00005-0000	Lafrancol 06/Agosto/2014
Respuesta de la solicitante:	Radicado N° 14-027709-00007-0000	12/Noviembre/2014

2. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del capítulo primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por la solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada. En el presente caso se estudiarán las reivindicaciones 1 a 9 del capítulo reivindicatorio (Radicado N°. 14-027709-00013-0000).

Título de la solicitud: “COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE NIMESULIDA Y N-ACETIL-L-CISTEÍNA” (modificado Resolución N°. 64610 del 17 de Septiembre de 2015).

El problema planteado en esta solicitud 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 y al menos un excipiente fisiológicamente aceptable, en donde dicho medicamento que contiene al menos una función toxicófora es nimesulida.

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K 31/18.

3. De la solicitud de patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las reivindicaciones 1 y 2 no son claras, pues se refieren al fármaco nimesulida como un “medicamento”.

Las reivindicaciones 3 a 6 no son claras, ya que una composición no puede ser caracterizada como “formulada de forma oral o sublingual” que no corresponden a características técnicas. Se sugiere definirlo por sus características esenciales, estructurales o funcionales.

La reivindicación 4 no tiene sustento, ya que menciona variadas formas farmacéuticas y solo hay sustento para comprimidos de nimesulida. Además, la reivindicación no es clara al mencionar “perla” y “sobre”.

La reivindicación 7 no es clara, ya que menciona “liberación inmediata” que es un resultado a alcanzar y no define a la composición, puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta por la 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.

4. Análisis de las Oposiciones

Argumentaciones de Lafranco

Afirma la opositora que las composiciones y formulaciones farmacéuticas que comprenden por lo menos un medicamento que contiene por lo menos una función toxicófora, N-acetil-L-cisteína (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.

Señala la opositora que no puede la solicitante pretender accede 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.

La opositora 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. Además agrega que las combinaciones deben considerarse excluidas de beneficios de patente.

Finalmente, la opositora 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; EP1574221; Drug Induced liver injury: a clinical update; Anticonvulsant hypersensitivity síndrome: is there a role for immunomodulation?; N-acetylcysteine attenuates NSAID-induced rat renal failure by restoring intrarenal prostaglandin synthesis; intravenous Nacetylcysteine improves transplant-free survival in early stage nonacetaminophen acute liver failure.

Respuestas de la Solicitante

La solicitante señala que en el nuevo pliego reivindicatorio fueron eliminadas las reivindicaciones que hacían referencia a métodos de tratamiento o usos. La solicitante menciona que la 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 el solicitante establece que el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, por vía de interpretación prejudicial ha desvirtuado la afirmación del opositora y señala que en ciertos casos la combinación o mezcla de compuestos conocidos puede llegar a ser patentable.

La solicitante argumenta 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.

La solicitante argumenta 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 señala 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 D3, la solicitante establece 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, agrega que la nimesulida no se menciona en ninguna parte del documento.

La solicitante argumenta respecto al documento D4 que este 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. La solicitante señala 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, la solicitante indica que éste enseña la administración parenteral de NAC en combinación con NSAID, en particular 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 la solicitante es bastante diferente de la reacción adversa idiosincrática de la solicitud.

Finalmente, la solicitante expresa 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 informa a la opositora Lafrancol sobre la existencia de la modalidad de “invención por combinación” la cual reúne elementos conocidos, pero son en sí una nueva solución técnica a un problema técnico, lo que hacen que tengan nivel inventivo y novedad, luego su afirmación de que “sería inadecuado conceder un beneficio patentario para las mismas” es incorrecta.

En respuesta a la oposición presentada, esta Superintendencia considera que la sociedad opositora no presentó argumentos que sustenten su afirmación respecto a la falta de novedad y nivel inventivo de la presente solicitud frente a los documentos EP4049281 y US5273995 divulgados en “The Merck Index”, ya que el objeto de la presente solicitud no corresponde a la protección del compuesto atrovastatina. Por lo tanto, dichos documentos no serán tenidos en cuenta.

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

WO9847534: 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-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. El documento no menciona el fármaco nimesulida, por lo que no será tenido en cuenta en la evaluación de patentabilidad.

EP1574221: 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-acetilcisteína. 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 efectos adversos idiosincráticos del mismo.

Drug Induced liver injury: a clinical update: 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). Sin embargo, 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.

Anticonvulsant hypersensitivity síndrome: is there a role for immunomodulation?: 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: 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 nonacetaminophan acute liver failure: 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.

5. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación internacional: Agosto 11 de 2011 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D3	WO2011035005	Compositions and methods for reducing the risk of agent-induced liver toxicity	24/Marzo/2011
D4	US2007128276	Controlled release compositions comprising nimesulide	07/Junio/2007

El documento D3³ divulga una composición que incluye un agente que puede causar hepatotoxicidad como es el caso de nimesulida (Reiv. 32, Pág. 33), con uno o más ingredientes que incluyen cisteína (Reiv. 1, Pág. 30).

El documento D4⁴ divulga una formulación de liberación controlada de nimesulida, que puede incluir vitamina E (Reiv. 24, Pág. 16) y puede ser una tableta multicapa (Reiv. 16 y 22, Pág. 16).

6. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel inventivo (Art 18 D486)

La reivindicación 1 consiste en: “Una composición farmacéutica que comprende...” (Radicado N°. 14-027709-00013-0000).

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

3 <https://google.com/patents/WO2011035005A2?cl=en&hl=es>

4 <http://www.google.ch/patents/US20070128276>

Características esenciales	D3	D4
Una composición farmacéutica que comprende:	Composición que comprende: (Reiv. 1, Pág. 30)	Una composición farmacéutica (Reiv. 1, Pág. 15)
Nimesulida	Nimesulida (Reiv. 32, Pág. 33)	Nimesulida (Reiv. 1, Pág. 15)
N-acetil-L-cisteína (NAC)	Cisteína o sales farmacéuticamente aceptables (Reiv. 1, Pág. 30)	No se menciona
Un agente antioxidante seleccionado del grupo conformado por vitamina E, ácido tióctico, metabisulfito de sodio y una mezcla de los mismos	No se menciona	Antioxidantes (Reiv 10, Pág. 16) Vitamina E (Reiv. 24, Pág 16)
Un excipiente fisiológicamente aceptable	Excipiente farmacéuticamente aceptable (Pág. 25, Parr. 5)	Excipiente farmacéuticamente aceptable (Reiv. 1, Pág. 15; Reiv 10, Pág. 16)

El documento D3 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga una composición que incluye un agente que puede causar hepatotoxicidad como es el caso de nimesulida (Reiv. 32, Pág. 33), con uno o más ingredientes que incluyen cisteína o sales farmacéuticamente aceptables (Reiv. 1, Pág. 30).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la composición divulgada de D3 consiste en la adición de un agente antioxidante.

No hay evidencia experimental en el expediente que muestre que la adición de un agente antioxidante confiera un efecto técnico a la materia reclamada en la reivindicación 1.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo obtener composiciones alternativas a las formuladas en D3 que comprendan nimesulida, cisteína y un agente antioxidante.

Sin embargo, la utilización de un agente antioxidante en composiciones de nimesulida, ya está divulgada en el documento D4 que se refiere una formulación de liberación controlada de nimesulida, que puede incluir vitamina E (Reiv. 24, Pág. 16) y puede ser una tableta multicapa (Reiv. 16 y 22, Pág. 16).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría agentes antioxidantes del documento D4 en la composición divulgada en el documento D3 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Además, el documento D3 revela formulaciones en soluciones, suspensiones, emulsiones, tabletas, pellets, cápsulas, polvos, supositorios (Pág. 26, Parr. 2) y comprimidos de una sola capa y de múltiples capas (Pág. 18, Párr. 3).

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2 – 7 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

Las reivindicaciones 1 – 7 cumplen el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

La reivindicación 8 consiste en: “Un comprimido multicapa que comprende:...” (Radicado N°. 14-027709-00013-0000).

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D3	D4
Un comprimido que comprende:	Tabletas (Pág. 18, Párr. 3).	Tabletas (Ej 1- 21)
Una capa que contiene N-acetil-L-cisteína y un antioxidante seleccionado del grupo conformado por vitamina E, ácido tióctico, metabisulfito de sodio y una mezcla de los mismos y un excipiente fisiológicamente aceptable	Una capa que contiene cisteína (Pág. 18, Párr. 3). Cisteína o sales farmacéuticamente aceptables (Reiv. 1, Pág. 30)	No reporta
Una segunda capa que contiene: nimesulida y un excipiente fisiológicamente aceptable	Una capa que contiene el agente que puede causar hepatotoxicidad (Pág. 18, Párr. 3).	Una capa que contiene nimesulida (Pág. 6, Parr. 41)

El documento D3 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 8 porque divulga tabletas que incluyen en una capa un agente que puede causar hepatotoxicidad y en otra capa cisteína (Pág. 18, Párr. 3).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 8 y la composición divulgada de D3 consiste en que el documento D3 no establece que una de las capas contiene nimesulida.

No hay evidencia experimental en el expediente que muestre que establecer que una de las capas contiene nimesulida confiera un efecto técnico a la materia reclamada en la reivindicación 8.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo obtener comprimidos alternativos a los formulados en D3 que comprendan nimesulida y cisteína en capas separadas.

Sin embargo, comprimidos con una capa que contiene nimesulida, ya se han divulgado en el documento D4 que se refiere una formulación de liberación controlada de nimesulida (Reiv. 24, Pág. 16) y puede ser una tableta multicapa (Reiv. 16 y 22, Pág. 16).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría una capa que contiene nimesulida del documento D4 en el comprimido divulgado en el documento D3 para llegar así al objeto de la reivindicación 8 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Puesto que la reivindicación dependiente 9 no menciona características inventivas adicionales tampoco se puede considerar inventiva.

Las reivindicaciones 8 y 9 cumplen el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

7. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D3	WO2011035005	1 a 9	Nivel inventivo
D4	US2007128276	1 a 9	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 (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento el solicitante llegara a modificar: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presente un nuevo capítulo reivindicatorio, y desee que se realice un nuevo examen de patentabilidad a esta modificación, no deberá pagar la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente a la tasa de examen de patentabilidad. En todo caso, el número de requerimientos por no patentabilidad estará supeditado a que el término del estudio de patentabilidad no sea superior a 18 meses, contados desde la publicación de la solicitud de patente de invención. Adicionalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones deberá pagar la tasa por reivindicación adicional.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2016-06-28

Elaboró: Edward Baudilio Suesca Quintero

Revisó: Jeny Paola Villate Becerra