

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 11316

Ref. Expediente N° NC2016/0001610

Señor(a)
TROIKAA PHARMACEUTICALS LIMITED
notificacionesbm.bogota@bakermckenzie.com

Asunto: PATENTE DE INVENCION - PCT

Patente de Invención	PT	Patente de Modelo de Utilidad			
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	PCT	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/IB2015/050986				
Fecha de Presentación Internacional	10 de febrero de 2015				

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:	NC2016/0001610	08/Septiembre/2016
Reivindicaciones:	NC2016/0001610	08/Septiembre/2016
	NC2016/0001610	29/Diciembre/2016
	NC2017/0009915	28/Septiembre/2017
	NC2016/0001610	09/Marzo/2018
	NC2016/0001610	27/Agosto/2018
Oposición	NC2017/0003260	Lafrancol S.A.S. 03/Abril/2017
Respuesta	NC2017/0003260	28/Septiembre/2017
Prioridad:	País: IN, INDIA Número: 475/MUM/2014 Fecha: 10 de febrero de 2014.	

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 11316

Ref. Expediente N° NC2016/0001610

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Modificaciones aceptadas (Art 34 D 486 y Art 19, 22 y 34 PCT)

La modificación realizada al capítulo reivindicatorio mediante escrito NC2016/0001610 del 27 de agosto de 2018 se acepta, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

4. 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 el 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. Con relación a la presente solicitud se realizó el pago de las reivindicaciones adicionales y se estudiarán las reivindicaciones 1 a 12 de acuerdo con el radicado NC2016/0001610 del 27 de agosto de 2018.

Título de la solicitud: "FORMULACIONES TÓPICAS DE HEPARINA".

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar composiciones tópicas con penetración transdérmica mejorada, estables, seguras, con niveles controlados de agua y fácilmente administrables, para reducir la tromboflebitis venosa superficial.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una formulación tópica que comprenda sales farmacéuticamente aceptables de heparina, menos de 30% de agua, un alcohol alquílico y un vehículo miscible.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K 9/00, A61K 38/00, A61K 47/02, A61K 9/08.

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 11316

Ref. Expediente N° NC2016/0001610

5. De la solicitud de patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La reivindicación 1, 3 y 10 no están sustentadas, ya que dentro de la memoria descriptiva sólo se desarrollan formulaciones tópicas que comprenden la sal sódica de heparina sódica, etanol (alcohol de cadena inferior) y dietilenglicol monoetil éter o Tween 80 (mejoradores de penetración).

Descripción (Art 28 D 486)

La descripción no divulga la invención de manera suficiente para que una persona normalmente versada en la materia pueda ejecutarla o reproducirla, ya que dentro de la memoria descriptiva sólo se desarrollan formulaciones tópicas que comprenden:

- Ingrediente activo: Heparina sódica (1000UI/ml)
- Alcohol de cadena inferior: Etanol (10%)
- Agua (3,5%-25%)
- Vehículo miscible (64%-85%): (PEG 400/Propilenglicol), (Glicofurol/Propilenglicol), (Glicerol/propilenglicol), (Glicerol/PEG 400) y (Glicerol/Glicofurol/PEG 400).
- Mejorador de la penetración: dietilenglicol monoetil éter o Tween 80.

Dentro de la memoria descriptiva sólo se prueba el efecto en la penetración transdérmica para las formulaciones que comprenden heparina (1000UI/ml) incorporada en una matriz que comprende etanol (10%), glicerol (15%), agua (3,5%) y propilenglicol (c.s.p. 100%) (Ver Tablas No 1-2, formula 13).

Se requiere al solicitante hacer las aclaraciones necesarias.

6. Análisis de la Oposición

Argumentaciones de Lafrancol S.A.S.

La sociedad opositora señala que la invención titulada “FORMULACIONES TÓPICAS DE HEPARINA” no cumple con los requisitos materiales de patentabilidad establecidos en la Decisión 486 de 2000 y para dar sustento a su oposición traslada al expediente los siguientes antecedentes:

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 11316

Ref. Expediente N° NC2016/0001610

- Penetration enhancer effects on in vitro percutaneous absorption of heparin sodium salt (1992): La sociedad opositora señala que este antecedente revela potenciadores como NMP, azonas y propilenglicol para aumentar la absorción de heparina sódica a través de la piel humana, en donde las formulaciones que comprenden heparina sódica y un agente potenciador de penetración reducen los síntomas trombóticos y vasculares. Agrega, que el propilenglicol presenta un efecto sinérgico con azona para mejorar la penetración de heparina sódica en la piel.

- WO2011138262 (10/Noviembre/2011): Lafrancol S.A.S. indica que este antecedente revela composiciones tópicas de heparina, un ácido graso de un éster de poliglicol y etanol.

-Effects of penetration enhancers on in vitro percutaneous absorption of low molecular weight heparin through human skin (1996): La sociedad opositora refiere que este antecedente enseña la influencia de potenciadores como el azone para aumentar la absorción percutánea de la heparina de bajo peso molecular, además divulga formulaciones que comprenden un potenciador de la penteración, etanol y propilenglicol.

La sociedad Lafrancol S.A.S. concluye que los anteriores antecedentes le restan nivel inventivo al objeto de la presente solicitud.

Respuestas del Solicitante

La sociedad solicitante dando alcance a la oposición manifiesta que los documentos trasladados por la sociedad opositora no afectan el nivel inventivo de la presente solicitud, toda vez que:

-El documento “Penetration enhancer effects on in vitro percutaneous absorption of heparin sodium salt” no revela formulaciones que comprendan altas concentraciones de heparina y un alcohol entre el 10% al 30%.

-Los documentos WO2011138262 y “Effects of penetration enhancers on in vitro percutaneous absorption of low molecular weight heparin through human skin” no revelan composiciones que comprendan alcohol y polietilenglicol.

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 11316

Ref. Expediente N° NC2016/0001610

La solicitante concluye que las enseñanzas de los documentos trasladados por la opositora solos o acompañados no afectan el nivel inventivo del objeto de la presente invención.

Respuesta del Examinador Técnico

Este Despacho luego de revisar las enseñanzas de los documentos presentados por la sociedad opositora manifiesta que todos estos revelan composiciones que comprenden un sistema solvente conformado por agua, glicoles y alcoholes que aumentan la penetración a través de la piel de ingredientes activos como la heparina sódica, elementos estos que afectan el nivel inventivo del objeto de esta solicitud, por lo cual se considerarán dentro del examen de patentabilidad.

7. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de la cual se invoca prioridad, es decir, febrero 10 2014. Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	International Journal of Pharmaceutics, 82 (1992): 171-177	"Penetration enhancer effects on in vitro of heparin sodium percutaneous absorption salt"	1992
D2	WO2011138262	"Topical pharmaceutical composition comprising heparin"	10/Noviembre/2011
D3	Journal of Controlled Release 42 (1996):289-296	"Effects of penetration enhancer on in vitro percutaneous absorption of low molecular weight heparin through human skin"	1996

El documento D1¹ divulga composiciones tópicas en forma de solución que comprenden heparina sódica, etanol (25%), propilenglicol (60%) y agua (10%) con

¹<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S037851739290172X>

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 11316

Ref. Expediente N° NC2016/0001610

mejorada penetración a través de la piel. Este documento enseña diferentes agentes mejoradores de la penetración de la heparina, tales como azona, propilenglicol, N-metil-povidona y ácido oleico; de acuerdo con las pruebas presentadas en la tabla 1 se observa que la N-metilpirrolidona es el mejor agente mejorador de la penetración de la heparina sódica, estando en una posición intermedia el propilenglicol. En la Fig. 1 se muestra que concentraciones de propilenglicol mayores al 20% presentan una percusión dérmica menor a la observada por el control, probablemente al disminuir la actividad termodinámica, lo que desfavorece la partición dérmica de la heparina. En la Fig. 2 se evidencia como combinaciones de NMP con propilenglicol entre el 10% al 20% aumentan la penetración dérmica de la heparina sódica (Todo el documento).

El documento D2² divulga composiciones tópicas en forma de solución que comprenden heparina, etanol y polietilenglicol, en donde estas composiciones reducen las complicaciones por fistulas arterio-venosas e injertos arterio-venosas (Resumen y Pág. 12, Ej.2).

El documento D3³ divulga formulaciones que comprenden heparina de bajo peso molecular 0,2% (200 UI/ml) incorporada en una matriz que está conformada por etanol, agua, propilenglicol y un mejorador de la penetración dérmica; además revela, que las formulaciones que comprenden etanol/polietilenglicol y agua presentan una capacidad de penetración de heparina de 60 mg/ml, mientras que sí a esta misma solución se le adiciona un mejorador de penetración, las concentraciones transdérmicas aumentan entre 80 a 100mg/ml (Ver Tabla 1 y 3).

8. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en “*Una formulación tópica de sales farmacéuticamente aceptables de Heparina que comprende: 50 a 2500 UI/ml de sales farmacéuticamente aceptables de Heparina; (...)*” (Radicado NC2016/0001610 del 27 de agosto de 2018).

² [www.google/Patents/ WO2011138262](http://www.google/Patents/WO2011138262)

³ <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168365996014654>

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 11316

Ref. Expediente N° NC2016/0001610

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

Características esenciales	D1	D2
Una formulación tópica de sales farmacéuticamente aceptables de heparina que comprende:	Soluciones que comprenden: (Pág. 174, Tabla 2)	Solución que comprende: (Pág. 12, Ej. 2)
-Sales farmacéuticamente aceptables de heparina (50 a 2500UI/ml)	Heparina sódica (Pág. 172, secciones materiales y Pág. 174, Tabla 2)	Heparina sódica (2400 UI/ml) (Pág. 12, Ej. 2)
Agua (<30%v/v)	Agua 10% (Pág. 174, Tabla 2, solución 5)	Agua (Pág. 12, Ej. 2)
Alcohol de cadena inferior C1 a C5 (10%-30%)	Etanol 25% (Pág. 174, Tabla 2, solución 5)	Etanol (Pág. 12, Ej. 2)
-Vehículo miscible en agua Seleccionado del grupo que consiste en propilenglicol, glicerol, glicofurol, polietilenglicol o mezclas de los mismos (>45% v/v).	Propilenglicol (60%) (Pág. 174, Tabla 2, solución 5)	Poliglicol éster de polietilen glicol (Pág. 16, Rv. 7)

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque, divulga composiciones tópicas en forma de solución que comprenden heparina sódica, etanol (25%), propilenglicol (60%) y agua (10%) con mejorada penetración a través de la piel. Este documento enseña diferentes agentes mejoradores de la penetración de la heparina, tales como azona, propilenglicol, N-metil-povidona y ácido oleico; de acuerdo con las pruebas presentadas en la tabla 1 se observa que la N-metilpirrolidona es el mejor agente mejorador de la penetración de la heparina sódica, estando en una posición intermedia el propilenglicol. En la Fig. 1 se muestra que concentraciones de propilenglicol mayores al 20% presentan una percusión dérmica menor a la observada por el control, probablemente al disminuir la actividad termodinámica, lo que desfavorece la partición dérmica de la heparina. En la Fig. 2 se evidencia como combinaciones de NMP con propilenglicol entre el 10% al 20% aumentan la penetración dérmica de la heparina sódica (Todo el documento).

La diferencia entre la formulación, definida en la reivindicación 1 y la formulación revelada en el documento D1, consiste en que la formulación reclamada comprende heparina sódica entre 50UI/ml a 2500UI/ml.

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 11316

Ref. Expediente N° NC2016/0001610

No se evidencia efecto técnico atribuible a la diferencia. La solicitud prueba que la penetración dérmica de heparina está asociada con los excipientes de formulación y sus proporciones (etanol, glicerol, agua y propilenglicol) (Ver Tablas 1-2, formulación 13).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo proporcionar una composición tópica alternativa que comprenda sales de heparina”.

Sin embargo, el documento D2 revela composiciones en forma de solución que comprenden heparina sódica, etanol y polietilenglicol, en donde la heparina está en una concentración de 2400UI/ml (Pág. 12, Ej. 2).

Además, es parte del conocimiento de la persona normalmente versada en la materia, que combinaciones de agua, ácidos grasos, alcoholes, glicoles y ésteres grasos presentan un efecto sinérgico aumentando el flujo transdermal, como por ejemplo propilenglicol/etanol y agua/etanol, de acuerdo con lo divulgado en el documento “Enhancement of transdermal drug delivery via synergistic action of chemicals”⁴.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia tendría la suficiente motivación de incluir en la formulación revelada en el documento D1 heparina sódica a una concentración de 2400UI/ml de acuerdo con lo divulgado en el documento D2, para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud.

Por lo anterior, la reivindicación 1 de acuerdo con lo divulgado en los documentos D1 y D2, carece de Nivel inventivo.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2-12 no mencionan características inventivas adicionales, tampoco se pueden considerar inventivas.

La reivindicación 1 consiste en “*Una formulación tópica de sales farmacéuticamente aceptables de Heparina que comprende: 50 a 2500 UI/ml de sales farmacéuticamente aceptables de Heparina; (...)*” (Radicado NC2016/0001610 del 27 de agosto de 2018).

⁴ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19733150>

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 11316

Ref. Expediente N° NC2016/0001610

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

Características esenciales	D1	D3
Una formulación tópica de sales farmacéuticamente aceptables de heparina que comprende:	Soluciones que comprenden: (Pág. 174, Tabla 2)	Formulaciones que comprenden: (Pág. 291, Tabla 1)
-Sales farmacéuticamente aceptables de heparina (50 a 2500UI/ml)	Heparina sódica (Pág. 172, secciones materiales y Pág. 174, Tabla 2)	Heparina (0,2% o, 200UI/ml) (Pág. 291, Tabla 1)
Agua (<30%v/v)	Agua 10% (Pág. 174, Tabla 2, solución 5)	Agua 26,8%-36,8% (Pág. 291, Tabla 1)
Alcohol de cadena inferior C1 a C5 (10%-30%)	Etanol 25% (Pág. 174, Tabla 2, solución 5)	Etanol 40% (Pág. 291, Tabla 1)
-Vehículo miscible en agua Seleccionado del grupo que consiste en propilenglicol, glicerol, glicofurol, polietilenglicol o mezclas de los mismos (>45% v/v).	Propilenglicol (60%) (Pág. 174, Tabla 2, solución 5)	Propilenglicol 20% (Pág. 291, Tabla 1)

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque, divulga composiciones tópicas en forma de solución que comprenden heparina sódica, etanol (25%), propilenglicol (60%) y agua (10%) con mejorada penetración a través de la piel. Este documento enseña diferentes agentes mejoradores de la penetración de la heparina, tales como azona, propilenglicol, N-metil-povidona y ácido oleico; de acuerdo con las pruebas presentadas en la tabla 1 se observa que la N-metilpirrolidona es el mejor agente mejorador de la penetración de la heparina sódica, estando en una posición intermedia el propilenglicol. En la Fig. 1 se muestra que concentraciones de propilenglicol mayores al 20% presentan una percusión dérmica menor a la observada por el control, probablemente al disminuir la actividad termodinámica, lo que desfavorece la partición dérmica de la heparina. En la Fig. 2 se evidencia como combinaciones de NMP con propilenglicol entre el 10% al 20% aumentan la penetración dérmica de la heparina sódica (Todo el documento).

La diferencia entre la formulación, definida en la reivindicación 1 y la formulación revelada en el documento D1, consiste en que la formulación reclamada comprende heparina sódica entre 50UI/ml a 2500UI/ml.

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 11316

Ref. Expediente N° NC2016/0001610

No se evidencia efecto técnico atribuible a la diferencia. La solicitud prueba que la penetración dérmica de heparina está asociada con los excipientes de formulación y sus proporciones (etanol, glicerol, agua y propilenglicol) (Ver Tablas 1-2, formulación 13).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo proporcionar una composición tópica alternativa que comprenda sales de heparina”.

Sin embargo, el documento D3 revela formulaciones que comprenden heparina de bajo peso molecular 0,2% (200 UI/ml) incorporada en una matriz que está conformada por etanol, agua, propilenglicol y un mejorador de la penetración dérmica; además revela, que las formulaciones que comprenden etanol/polietilenglicol y agua presentan una capacidad de penetración de heparina de 60 mg/ml, mientras que sí a esta misma solución se le adiciona un mejorador de penetración, las concentraciones transdérmicas aumentan entre 80 a 100mg/ml (Ver Tabla 1 y 3).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia tendría la suficiente motivación de incluir en la formulación revelada en el documento D1 heparina sódica a una concentración de 200UI/ml de acuerdo con lo divulgado en el documento D3, para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud.

Por lo anterior, la reivindicación 1 de acuerdo con lo divulgado en los documentos D1 y D3, carece de Nivel inventivo.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2-12 no mencionan características inventivas adicionales, tampoco se pueden considerar inventivas.

9. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	International Journal of Pharmaceutics, 82 (1992): 171-177	1-12	Nivel inventivo
D2	WO2011138262	1-12	Nivel inventivo

Página 10 de 12

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 11316

Ref. Expediente N° NC2016/0001610

D3	Journal of Controlled Release 42 (1996):289-296	1-12	Nivel inventivo
----	---	------	-----------------

10. Respuesta a los argumentos de la solicitante

La solicitante señala que el documento D1 es silencioso frente al papel del etanol y el propilenglicol (>20%) como mejoradores de la penetración heparina. Sobre el particular, este Despacho manifiesta que el hecho de que el documento D1 no defina la función del etanol y el propilenglicol (>20%) como mejoradores de la penetración de heparina, no significa que el etanol y el propilenglicol (>20%) no pueda ejercer la misma función en la formulación revelada en el documento D1, más cuando este documento ejemplifica formulaciones con etanol al 25% y propilenglicol al 60% (Tabla No 2); cabe aclarar que sí bien es posible definir una invención a través de características funcionales, no es menos cierto, que el no hacerlo no le resta efecto técnico a la invención. Por lo anterior, las formulaciones se deben definir en términos sus ingredientes y proporciones y sólo se definen adicionalmente por características funcionales con el único propósito de aumentar su claridad.

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.

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 11316

Ref. Expediente N° NC2016/0001610

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante para los sesenta (60) días.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el Título I, Actuaciones ante la Superintendencia de Industria y Comercio; Capítulo sexto, publicación, comunicación, notificación y ejecutoria de las decisiones de la Superintendencia de Industria y Comercio, informándoles que contra el mismo no procede el recurso de la vía gubernativa.

Atentamente,



**JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
DIRECTOR DE NUEVAS CREACIONES**

Elaborado: GERMAN ANTONIO CLAVIJO COHEN.

Revisado: OLGA ROSA GONZÁLEZ FONSECA

Aprobado: JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ.