



Superintendencia de
Industria y Comercio



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 51313

Ref. Expediente N° NC2021/0004131

Por la cual se deniega una Patente de Invención

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 24 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 5 de abril de 2021 con el N° NC2021/0004131, por YISSUM RESEARCH DEVELOPMENT COMPANY OF THE HEBREW UNIVERSITY OF JERUSALEM LTD., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “FORMULACIÓN ANTIBIÓTICA INYECTABLE DE LIBERACIÓN SOSTENIDA”, que corresponde a la solicitud internacional PCT/IL2019/050998 del 5 de septiembre de 2019.

Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 934, el 30 de julio de 2021, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

Que realizado el examen de fondo mediante Oficio No. 19657 de 8 de noviembre de 2024, se requirió al solicitante 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.

Que el solicitante mediante escrito radicado bajo el N° NC2021/0004131 el 10 de marzo de 2025 respondió oportunamente el requerimiento formulado y bajo el N° NC2025/0003000 el 7 de marzo de 2025 presentó las reivindicaciones 1 a 21 que reemplazan las originalmente presentadas, sin embargo, no se acepta el nuevo capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que no se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486, toda vez que, se encuentra materia que no se había divulgado, como se muestra a continuación en tan solo un ejemplo: la reivindicación 14 menciona que la “*hidroxipropilcelulosa está presente en una cantidad de entre 0,05 y 1%*”, sin embargo, a lo largo del capítulo descriptivo no se encuentra específicamente este rango seleccionado, por ejemplo, en las páginas 10, 19, 25, 27, 28, 29, 31 y 32 se encuentra “*la concentración del derivado de celulosa como se describió anteriormente está entre aproximadamente un 0.5 % en peso a aproximadamente un 1.5 %”; “la concentración de derivado de celulosa puede estar entre aproximadamente 0.05 a aproximadamente 0.1%”, asimismo, se encuentra en las composiciones probadas que la hidroxipropilcelulosa que se usa es la Klucel® y se encuentran las siguientes cantidades **0.4%, 0.5%, 0.7%”, 0.75%, 0.76%, 0.8%, 0.88% o 0.9%**; es importante mencionar que lo mismo ocurre con otros rangos presentados en las reivindicaciones. Como se observa, la materia incluida implica ampliación de materia, por lo cual se considera que existe una ampliación del objeto de la solicitud.*

En consecuencia, se tendrá en cuenta el capítulo reivindicatorio presentado con el radicado N° NC2024/0004286 el 5 de abril de 2024.



Resolución N° 51313

Ref. Expediente N° NC2021/0004131

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.”*

Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 7 no cumplen los requisitos indicados. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

Reivindicaciones

En virtud de lo dispuesto en el artículo 30, de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina que 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. 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”.

Las reivindicaciones presentan las siguientes observaciones:

La composición de la reivindicación 1 no especifica de manera clara las cantidades de sus componentes, es decir, del poloxámero, la hidroxipropilcelulosa, el portador acuoso y el cosolvente orgánico, por lo que no se permite diferenciar claramente la materia reclamada de aquella ya conocida en la técnica ni inferir su posible efecto técnico.

Las reivindicaciones 1, 3 y 4 parecen repetir materia, ya que la reivindicación 1 dice: *“con la condición de que en donde dicha concentración de florfenicol está entre 35% y 50% en peso, la hidroxipropilcelulosa es opcional”*, entretanto, la reivindicación 3 dice: *“La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde una concentración de dicho florfenicol está entre el 35 % y 50% en peso, y en donde dicha composición está desprovista de hidroxipropilcelulosa”* y la reivindicación 4: *“La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde una concentración de dicho florfenicol está entre 35 % y 50% en peso, y en donde dicha composición comprende además hidroxipropilcelulosa”*.

Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de formulaciones inyectables de antibióticos de uso veterinario que puedan liberar los fármacos de manera controlada durante intervalos de tiempo prolongados.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea formulaciones inyectables de liberación sostenida que tenga un perfil de liberación constante y reproducible, con un agente biológicamente activo, poloxámero, un portador acuoso y un cosolvente orgánico.

Ref. Expediente N° NC2021/0004131

Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 6 de septiembre de 2018, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

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	Z. X. Gent et al. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics	“Study of pharmacokinetics of an in situ forming gel system for controlled delivery of florfenicol in pigs”	1 diciembre 2015
D2	US5082863	“Pharmaceutical composition of florfenicol”	21 enero 1992

D1¹ divulga un estudio farmacocinético de la formación de un sistema en gel para la liberación controlada de florfenicol en cerdos, en donde se encuentra el mecanismo de liberación de fármacos empleando una estructura o matriz de gel (Pág. 597, Col. 1; Pág. 599, Col. 1).

D2² divulga una composición inyectable de uso veterinario que comprende florfenicol, un solvente de pirrolidona, solventes orgánicos como etanol y propilenglicol, también comprende polietilenglicol con peso molecular entre 200 y 400 (Resumen; Col. 1, lín. 34 a 43, 50 a 68; Col. 2, lín. 1 a 14, 39 a 43; Ej. 1 a 4; reivindicaciones 1 a 5).

Examen de Patentabilidad

De acuerdo con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el cual se establecen los requisitos de patentabilidad objeto de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad.

Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2024/0004286 del 5 de abril de 2024) refiere a: “Una composición (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
Una composición farmacéutica inyectable que comprende:	Una composición farmacéutica inyectable que comprende: (pág. 597 y 599)	Una composición farmacéutica inyecta que comprende: (resumen, col. 1-2, ej. 1-4 y reiv. 1-5)

¹Z. X. Geng, et al. (2015). Study of pharmacokinetics of an in situ forming gel system for controlled delivery of florfenicol in pigs. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 38(6). Pp. 596-600. Recuperado desde: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25771961/>
²<https://patents.google.com/patent/US5082863A/en>



Resolución N° 51313

Ref. Expediente N° NC2021/0004131

25-35% en peso de florfenicol;	20% de Florfenicol (pág. 597)	10-50% de florfenicol (col. 1, ej. 1-4 y reiv. 1)
Poloxámero;	Poloxámero (pág. 597)	---
Hidroxipropilcelulosa (opcional si el activo va entre 35-50%);	Hidroxipropilmetilcelulosa	
Portador acuoso;	Agua (pág. 597)	---
Un cosolvente orgánico seleccionado del grupo que consiste en N-metilpirrolidona (NMP), dimetilsulfóxido (DMSO) y PEG 400;	---	Un disolvente orgánico que consiste en N-metilpirrolidona y polietilenglicol (PEG) (resumen y col. 1)

D1 ese considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga una composición farmacéutica inyectable de liberación controlada caracterizada porque comprende un agente biológicamente activo como el florfenicol, poloxámero, hidroxipropilmetilcelulosa acuosa, donde la composición es inyectable a temperatura ambiente (Pág. 597, col. 1; pág. 599, col. 1).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y la composición divulgada en D1, consiste en que comprende la cantidad de 25 – 35% de principio activo y en el cosolvente orgánico que se selecciona del grupo N-metilpirrolidona (NMP), dimetilsufóxido (DMSO) y PEG 400.

No hay evidencia de que el incluir una cantidad de 25 – 35% de florfenicol y el cosolvente orgánico, proporcione una composición con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que la liberación controlada de florfenicol con un buen perfil de liberación sostenida para una formulación inyectable ya había sido prevista en dicho documento (Pág. 597, col. 1; pág. 599, col. 1).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la formulación conocida en D1 con el fin de proporcionar otra composición alternativa?

Sin embargo, el incluir una cantidad de 25 – 35% de florfenicol y el cosolvente orgánico seleccionado del grupo N-metilpirrolidona (NMP), dimetilsufóxido (DMSO) y PEG 400, ya está divulgado en D2 que se refiere a una composición farmacéutica inyectable de uso veterinario que comprende florfenicol en una proporción entre 10 y 50%; solventes orgánicos seleccionados de 2-pirrolidona y N-metilpirrolidona, propilenglicol y polietilenglicol con peso molecular entre 200 y 400, donde la composición inyectable es de liberación prolongada y tiene una excelente estabilidad física y química (Resumen; col. 1, lín. 34 a 43, 50 a 68; col. 2, lín. 1 a 14, 39 a 43; ej. 1 a 4; reivindicaciones 1 a 5). Además, es conocido en el estado de la técnica el empleo de polímeros como cosolventes, se utilizan en la preparación de dispersiones por sus propiedades bioadhesivas, son agentes suspensores/dispersantes y permiten ajustar la temperatura de las formulaciones^{3,4}.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir el solvente orgánico del D2 en las composiciones inyectables de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

³ Arbelaez, D. et al. (2016). Preformulation and characterization of a lidocaine hydrochloride and dexamethasone sodium phosphate thermo-reversible and bioadhesive long-acting gel for intraperitoneal administration. Int J Pharm.; 498(1-2):142-52. Recuperado desde: 26685726.<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26685726/>

⁴ Ahire E. et al. (2018). Parenteral nanosuspensions: a brief review from solubility enhancement to more novel and specific applications. Acta Pharmaceutica Sinica B; 8(5):733–755. Recuperado desde: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211383518301254>

Resolución N° 51313

Ref. Expediente N° NC2021/0004131

Asimismo, D1 explica el mecanismo de liberación del fármaco de los geles es la difusión de las moléculas del fármaco a través de los poros llenos de agua presentes en la estructura del gel y la liberación del fármaco con la degradación/erosión de la matriz del gel (Pág. 599, col. 1). De la misma manera, D2 menciona que la composición contiene 10 a 65% del disolvente orgánico, sin embargo, una cantidad mayor del 30% en peso del disolvente seleccionado de N-metil-2-pirrolidona puede causar daño tisular, por lo que la persona normalmente versada incluiría un porcentaje de 10 a 30% (col. 2, líneas 1-5); el florfenicol es un fármaco de baja solubilidad en agua y es soluble en solventes polares apróticos como N-metil-2-pirrolidona o 2-pirrolidona (col. 1, líneas 19, 26-27) y las composiciones presentan buenas propiedades de estabilidad física y química (col. 1, líneas 41-43).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 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 carece de nivel inventivo.

Respuesta a los argumentos del solicitante

Frente al capítulo reivindicatorio

El Solicitante presenta los siguientes argumentos frente a las objeciones realizadas a las reivindicaciones:

“En relación al término “aproximadamente”, este ha sido eliminado como se indica en los numerales 1.1 y 1.5 de este documento.

En referencia a los términos “superior” e “inferior” mencionados en las reivindicaciones 1, 3 y 4, estos fueron eliminados de las reivindicaciones tal como se describe en los literales 1.1 y 1.3 del presente documento.

Ahora bien, con respecto a la reclamación de la materia indicando los rangos y cantidades claramente definidos en las reivindicaciones 1 y 4, esto es corregido en el presente pliego reivindicatorio. En particular, la reivindicación 1 ahora reclama una composición farmacéutica que comprende florfenicol, de 25% a 50% en peso, junto con otros componentes como la hidroxipropilcelulosa, además de poner la condición de que uno de esos componentes es opcional cuando el florfenicol está de 35% a 50% en peso. Por otra parte, la reivindicación 4 es una modalidad de la reivindicación 1 que comprende el caso en el que se agrega hidroxipropilcelulosa en la composición farmacéutica teniendo en cuenta la condición previamente expuesta”.

Pese a los argumentos presentados y a la modificación del capítulo reivindicatorio bajo el radicado N° NC2024/0004286 del 5 de abril de 2024, esta Oficina manifiesta que, la materia reclamada no es totalmente clara, puesto que no se incluye la proporción de todos sus componentes. Se recuerda al Solicitante que una composición debe caracterizarse por sus componentes específicos (activos y auxiliares de formulación) y sus proporciones que es lo que permite diferenciarse de lo conocido en la técnica e inferir su efecto técnico. En conclusión, la materia reclamada no cumple con lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000.

Frente al nivel inventivo de la solicitud

Resolución N° 51313

Ref. Expediente N° NC2021/0004131

El Solicitante presenta los siguientes argumentos frente al nivel inventivo:

“Dado que las reivindicaciones han sido modificadas para remover la ambigüedad observada por el examinador, las diferencias técnicas entre D1 y D2 son más fácilmente percibidas.

El documento del estado del arte más cercano a la solicitud es de hecho D1. Sin embargo, el examinador cree que, al igual que la HPMC, la HPC supuestamente se considera bioadhesiva y se utiliza ampliamente en productos farmacéuticos en (nano)dispersiones y, por lo tanto, es igual que la HPMC. El examinador cree, además, y lo repitió varias veces, que D1 revela la formación in situ de un sistema de gel para la liberación controlada de florfenicol “con un buen perfil de liberación sostenida para una formulación inyectable”. Sin embargo, nada de esto es del todo correcto.

D1 describe composiciones de florfenicol con un 20 % de florfenicol, mientras que las composiciones reivindicadas en esta solicitud comprenden entre un 25 y un 50 % de florfenicol. Adicionalmente, D1 describe composiciones con HPMC, mientras que las composiciones reivindicadas comprenden HPC, que es un polímero completamente diferente, a pesar de ser ampliamente utilizado en farmacia y ser también un derivado de celulosa. La diferencia se demuestra en los ejemplos, como sigue”.

Frente a estos argumentos, esta Oficina manifiesta que, si bien es cierto que D1 no divulga la cantidad de florfenicol, ni la HPC, D1 es considerado el estado de la técnica más cercano a la presente solicitud, toda vez que, divulga una composición farmacéutica inyectable de liberación controlada caracterizada porque comprende un agente biológicamente activo como el florfenicol, poloxámero, hidroxipropilmetilcelulosa acuosa, donde la composición es inyectable a temperatura ambiente (Pág. 597, col. 1; pág. 599, col. 1), asimismo, se reitera que como el mismo solicitante lo reclama, la presencia de la hidroxipropilcelulosa es opcional dentro de la composición, por lo cual, no se considera una característica técnica esencial para el desarrollo de la invención reclamada, especialmente cuando la concentración del activo va entre 25 al 35% de la composición.

“El ejemplo 1 de la presente solicitud describe la formulación de acuerdo con D1. La descripción de D1 no es suficiente y es imposible fabricar una formulación según los procedimientos de D1. Por lo tanto, se corroboró la formulación con base en lo descrito en el documento CN103202802, al que le faltaban detalles adicionales, como el grado específico de HPMC utilizado. En este sentido, se probaron por separado dos grados que tenían una viscosidad aparente según la descripción (inferior a 20 cP en las bajas concentraciones probadas) - HPMC K4M y HPMC K15M. De hecho, el primero es el mismo grado que se utiliza en D1 (HPMC K4M), según otra publicación del mismo grupo, Yu et al, J vet Pharmacol Therap, 2014, Vol 38, páginas 271-277, doi: 10.1111/jvp.12171, divulgado en las líneas 26 a 30 de la página 16 del capítulo descriptivo de la presente solicitud. Por tanto, la comparación propuesta en el Ejemplo 1 es una comparación directa con D1.

En el Ejemplo 1, la composición 1.5 tiene 20% de florfenicol tal y como D1, la composición 1.6 corresponde a la 1.5 más la adición de NMP, la composición 1.1 es igual a D1 con 30% de florfenicol, y la 1.3 corresponde a la 1.1 con la adición de NMP. Las composiciones 1.2 y 1.4 se prepararon con una HPMC diferente, pero los resultados siguen la misma tendencia, como se describe en la solicitud de patente en estudio.

Resolución N° 51313

Ref. Expediente N° NC2021/0004131

Se observa fácilmente que mientras la composición 1.5 es inyectable, la composición 1.1 no, como se revela en las líneas 18 a 21 de la página 16 del capítulo descriptivo de la solicitud de patente. Las composiciones 1.1-1.4 sólo pueden probarse cuando se aplican al aparato de prueba con una espátula utilizando técnicas de manipulación semisólida, no con una jeringa, mientras que las composiciones 1.5 y 1.6 son inyectables. Por lo tanto, las dispersiones con una carga de florfenicol superior al 20% no son inyectables. A diferencia de la composición 1.1, la composición 2.1, con un 30% de florfenicol, es fácilmente inyectable. Cabe destacar que, a diferencia de lo que ocurre en D1 y en otras publicaciones del grupo Geng/Yu, los presentes inventores han comprobado la jeringabilidad y la inyectabilidad de las composiciones como parte de las pruebas de disolución, tomándolas con una aguja 19G y volviéndolas a inyectar en los portaformulaciones (línea 29 de la página 14 a la línea 12 de la página 15 del capítulo descriptivo de la solicitud), y cuando se produjeron desviaciones, como en el caso de 1.1-1.4, se registraron (líneas 18 a 21 de la página 16 del capítulo descriptivo de la solicitud)”.

En cuanto a estos argumentos, esta Oficina aclara al Solicitante que, D1 muestra claramente una formulación de florfenicol que comprende un poloxámero y HPMC, donde el tiempo de vida media de eliminación terminal aumenta significativamente frente a la composición conocida, es decir, mejora el tiempo de liberación del principio activo (resumen y pág. 597, col. 1; pág. 599, col. 1), por lo tanto, una persona normalmente versada en la materia bajo las enseñanzas de D1 se vería motivada en proponer una composición y así obtener un efecto técnico similar, sin tener que recurrir a una experimentación excesiva.

“Como nota al margen, D1 per se no es en absoluto una referencia del estado de la técnica, ya que carece de los grados de HPMC utilizados y, lo que es mucho más importante, no da detalles sobre el porcentaje de los excipientes en la formulación. Para realizar una comparación viable a partir de este documento, los inventores tendrían que realizar búsquedas adicionales significativas y hacer varias suposiciones sobre los resultados. No obstante, los resultados del Ejemplo 1 demuestran claramente que las formulaciones según la enseñanza del grupo D1 no pueden ser inyectables con una carga de fármaco superior al 20%. La pregunta correcta sería por qué el grupo de D1 no utilizó una mayor carga de florfenicol, teniendo en cuenta las dosis que utilizaron en sus ensayos con animales - 40 mg/kg para lechones y 50 mg/kg en perros; la única explicación plausible es que no era viable, como se demuestra en el ejemplo 1 de la presente solicitud.

Por lo tanto, es imposible producir composiciones inyectables de florfenicol con rangos de entre 25 y 50 por ciento, como se reivindica, siguiendo las enseñanzas de D1.

En cuanto a la supuesta divulgación de un “buen perfil de liberación sostenida”, el Ejemplo 1 demuestra que esto también es incorrecto. El examinador llega incluso a afirmar que en la solicitud de patente no se ha demostrado ninguna ventaja sobre D1. Para ser “bueno”, el perfil de liberación debe tener una baja variabilidad en cada punto de tiempo, de lo contrario no puede ser considerado seguro y eficaz por las agencias reguladoras, como es sabido en la técnica. La composición 1.5, la única composición verificada como inyectable según D1, con un 20% de florfenicol, mostró una variabilidad inaceptablemente alta. La medida aceptable de variabilidad es la desviación estándar relativa (RSD), que es la desviación estándar normalizada por cada valor medio de liberación en cada punto temporal. La desviación estándar relativa media (media de todos los valores RSD del perfil de liberación) fue del 34,7% para la composición 1.5. Cabe destacar que la RSD media para la composición de 2,5, igualada por la carga de fármaco al 20%, en las mismas condiciones fue del 9,2%, diferencia que resultó estadísticamente significativa mediante la prueba T Student de dos colas, incluso asumiendo una distribución heteroscedástica

Resolución N° 51313

Ref. Expediente N° NC2021/0004131

($p=0,0124$), y aún más significativa con el cálculo emparejado ($p=0,0018$). El mismo efecto es demostrable a través de los ejemplos - las composiciones según las reivindicaciones demuestran consistentemente a variabilidad disminuida frente a composiciones emparejadas con alta variabilidad que caen fuera del alcance de las reivindicaciones.

Debe señalarse que los perfiles de liberación comunicados por el grupo de D1 son completamente incomparables con los resultados informados en la presente solicitud, ya que los presentes inventores han utilizado métodos compendiales, incluyendo 900 ml del medio de liberación, mientras que el grupo D1 comunicó resultados de la prueba de extracción en probeta, con la misma cantidad de gel para un total de 4x10 a 4x13 ml de medio, bajo una agitación significativamente diferente. Es importante destacar que las publicaciones del grupo de D1 ni siquiera aluden a la variabilidad, aunque supuestamente los perfiles de liberación se determinaron por triplicado. Por lo tanto, además de no revelar el rango de carga reivindicado, D1 no enseña un “buen” perfil de liberación, aceptable para las necesidades de registro.

En este sentido, la diferencia entre el objeto reivindicado y el estado de la técnica más cercano es la alta carga de fármaco entre el 25 y el 50%, la presencia de HPC en lugar de HPMC o una carga extremadamente alta entre el 35 y el 50%, y el uso de los co-solventes mencionados”.

Se reitera al Solicitante que, contrario a sus argumentos, esta Oficina considera que D1 es el estado de la técnica más cercano a la presente solicitud, toda vez que, enseña los componentes principales de una formulación farmacéutica inyectable que mejora notablemente su tiempo de liberación, asimismo, se resalta que lo reclamado en esta solicitud no incluye todas las proporciones de los materiales, incluyendo al poloxámero y la HPC (que es un componente opcional), por lo tanto, da a entender que no son características técnicas esenciales. Frente a la cantidad del florfenicol, es importante mencionar que el Solicitante parece ignorar que el análisis de nivel inventivo no se realiza evaluando las enseñanzas particulares de los documentos de manera independiente, sino que es la combinación de las enseñanzas de D1, D2 y lo ampliamente conocido por la persona normalmente versada en la materia las que llevan hacer obvia la materia reclamada, como se ha demostrado en los análisis de nivel inventivo realizados por esta Oficina.

En cuanto al efecto técnico en la liberación del principio activo, esta Oficina reitera que no se encuentra evidencia de un efecto técnico sorprendente o inesperado frente a D1, toda vez que, D1 realiza pruebas *in vivo* y menciona que después de la administración de la composición a un grupo de cerdos se encontraron los siguientes parámetros farmacocinéticos: el tiempo medio de retención del principio activo es de 57,79 horas, AUC es 421,54 $\mu\text{g h/mL}$, la vida media de eliminación es de 38,04 horas, entre otros (resumen); comparados con los datos reportados en la descripción en las páginas 24 y 25 de la presente solicitud, donde en la prueba *in vivo* en cerdos se observa que el tiempo de vida media terminal es de 43,5 horas; AUC es de 224,4 $\mu\text{g h/mL}$, entre otros; por lo tanto, se puede concluir que D1 proporciona una composición con un buen perfil de liberación sostenida (resumen; pág. 597, col. 1; pág. 599, col. 1).

*“El efecto técnico es que las composiciones de florfenicol con poloxámeros acuosos son inyectables con alta carga de fármaco, y los perfiles de liberación que muestran una variabilidad aceptable. Ni D1 ni D2 enseñan o sugieren **cómo** aumentar la carga en la composición inyectable de florfenicol de liberación controlada, mientras que la composición reivindicada en la presente solicitud ha logrado tal efecto técnico y la*

Resolución N° 51313

Ref. Expediente N° NC2021/0004131

composición reivindicada muestra un perfil de liberación sostenida consistente y reproducible, ambos no obvios, pero sí inesperados por los expertos en la materia a partir de D1 y/o D2.

Por lo tanto, el problema a resolver es cómo aumentar la carga en las composiciones inyectables de florfenicol de liberación controlada que muestran un perfil de liberación sostenida consistente y reproducible.

La solución consiste en formular las composiciones de poloxámero de florfenicol con HPC y co-solventes muy específicos. El efecto demostrado es la baja variabilidad de la liberación controlada de florfenicol de las composiciones, y por lo tanto la posibilidad de formular con éxito composiciones de liberación controlada con más del 20% de florfenicol, y conservar su idoneidad para la forma de dosificación inyectable y la gelificación inducida térmicamente. La solución reivindicada no es obvia y el efecto técnico no puede esperarse de la técnica citada por las siguientes razones.

La persona versada en la materia no encontraría en las referencias primarias ninguna orientación sobre cómo proceder. El simple aumento de la concentración del fármaco dará lugar a una composición que no es inyectable, como se demuestra en el ejemplo 1 y se ha explicado anteriormente. La adición de NMP empeora el problema de la mala inyectabilidad, como se detalla en el ejemplo 1, composiciones 1.3 y 1.4. Además, como se ha explicado anteriormente, no hay ninguna motivación para introducir un cosolvente orgánico en las formulaciones de florfenicol disperso”.

Frente a los argumentos anteriores, esta Oficina reitera que el análisis de nivel inventivo no se realiza evaluando las enseñanzas particulares de los documentos de manera independiente, sino que es la combinación de las enseñanzas de D1, D2 y lo ampliamente conocido por la persona normalmente versada en la materia las que llevan hacer obvia la materia reclamada, como se muestra a continuación:

D1 es considerado el estado de la técnica más cercano a la presente invención, porque enseña una composición farmacéutica inyectable de liberación controlada caracterizada porque comprende florfenicol, poloxámero, hidroxipropilmetilcelulosa acuosa (Pág. 597, col. 1; pág. 599, col. 1). La diferencia encontrada entre la invención y D1, consiste en que la cantidad de florfenicol es de 25 – 35% y en el cosolvente orgánico que se selecciona del grupo N-metil pirrolidona (NMP), dimetilsulfóxido (DMSO) y PEG 400. D2 complementa a D1, toda vez que, muestra una composición farmacéutica inyectable de uso veterinario que comprende florfenicol en una proporción entre 10 y 50%; solventes orgánicos seleccionados de N-metilpirrolidona, propilenglicol y polietilenglicol con peso molecular entre 200 y 400, donde la composición inyectable es de liberación prolongada y tiene una excelente estabilidad física y química (Resumen; col. 1, lín. 34 a 43, 50 a 68; col. 2, lín. 1 a 14, 39 a 43; ej. 1 a 4; reivindicaciones 1 a 5). Por lo tanto, la persona normalmente versada en la materia, se vería motivada bajo las enseñanzas de D1 y D2 a proporcionar una composición de florfenicol, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

De igual manera, se resalta que la HPC es un componente opcional, lo que hace que no sea una característica técnica esencial.

“El examinador se basó repetidamente en la supuesta revelación del mecanismo de liberación del fármaco por D1 como motivación para aumentar la solubilidad. Sin embargo, con el debido respeto al grupo de D1, el mecanismo de liberación del fármaco es un

Resolución N° 51313

Ref. Expediente N° NC2021/0004131

*proceso significativamente más complejo que lo que se menciona de pasada en D1. De hecho, en un artículo publicado en una revista realizaron una afirmación básica de que la liberación de fármacos no es su fuerte principal (J. vet. Pharmacol. Therap.) y, por lo tanto, con el debido respeto, que no fue adecuadamente revisada por pares en este sentido, **no se puede** confiar demasiado en él para revelar el único mecanismo verdadero de liberación de un fármaco insoluble a partir de un gel soluble en agua. Como se sabe en la técnica, para determinar el mecanismo de liberación de una formulación hay que llevar a cabo varios experimentos, cambiando la solubilidad del fármaco en el medio de liberación, los efectos mecánicos de mezcla y muchos otros parámetros, y luego realizar el ajuste del modelo matemático. D1 no revela nada de este tipo y, por lo tanto, no puede hacer ninguna declaración significativa sobre el mecanismo de liberación del fármaco.*

La persona versada en la materia no se fiaría de la afirmación, que sin la prueba es una especulación. Y, por tanto, el examinador, respetuosamente, tampoco debería hacerlo.

Como se explica en la presente solicitud, el efecto del disolvente es mucho más complejo que el mero efecto sobre la solubilidad (líneas 13 a 32 de la página 9 del capítulo descriptivo de la solicitud). Además, de hecho, la adición de NMP no acelera la liberación del fármaco, lo que refuta la especulación de D1. La composición 2.4, por ejemplo, sólo contiene gel de poloxámero. La adición de NMP (composición 2.3) no aumenta la tasa de liberación, de hecho, la liberación disminuye significativamente. Para demostrar este punto, se calculó el factor de similitud F2, implementado por la FDA para la comparación de perfiles de liberación¹, de la siguiente manera:

$$f_2 = 50 \cdot \log \{ [1 + (1/n) \sum_{i=1}^n (R_i - T_i)^2]^{-0.5} \cdot 100 \}$$

*El factor F2 para la comparación entre las formulaciones 2.4 y 2.3 fue de 30,2, muy por debajo del umbral de similitud superior a 50. Esto significa que el supuesto aumento de la solubilidad disminuyó de hecho la velocidad de liberación. Si la solubilidad desempeñara un papel tan importante, las composiciones 2.1 y 3.1, que contienen un 10% de NMP y un 5% de NMP respectivamente, habrían mostrado un perfil de liberación significativamente diferente, con un aumento de la tasa de liberación de florfenicol al aumentar la cantidad de NMP, **especialmente** en las primeras horas. Esto simplemente no ocurre. El factor F2 para este par es igual a 54, lo que indica una similitud significativa. **Por lo tanto, la especulación de D1 es falsa.** Al evaluar una especulación del estado de la técnica frente a los hechos de la solicitud de patente, el examinador debería descartar la especulación y basarse únicamente en los hechos”.*

Frente a estos argumento, esta Oficina indica que, puede ser cierto que lo mencionado por D1 sobre el mecanismo de liberación del fármaco no se haya descrito lo suficiente, sin embargo, D1 muestra evidencia clara (pruebas *in vivo* en cerdos) donde se observa que la composición presenta un buen perfil de liberación sostenida para el principio activo florfenicol (resumen; pág. 597, col. 1; pág. 599, col. 1), que también es un objetivo a alcanzar en la composición reclamada en la presente solicitud, por lo que el técnico medio tendría presente las enseñanzas de D1.

Por otra parte, es importante mencionar que el factor F2, implementado por la FDA es para pruebas de disolución de formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata, y como lo menciona el Solicitante en sus argumentos la liberación del principio activo es un proceso complejo, por lo cual, comparar pruebas de liberación de fármacos de formas farmacéuticas tan distintas como lo son una inyección para administración parenteral y tabletas (entre otras) para administración oral no es aceptable.

Resolución N° 51313

Ref. Expediente N° NC2021/0004131

“En primer lugar, D2 revela explícitamente, como señala correctamente el examinador, que la composición es química y físicamente estable (resumen) y tiene todas las propiedades deseables para administrar una alta carga de florfenicol (columna 2, líneas 33-44 de D2). ¿Por qué querría alguien mejorar dicha composición? La publicación revela que es perfecta, de modo que la persona versada en la materia no estaría dispuesta a intentar manipularla. Además, de D2 se desprende que, para lograr una carga elevada, la formulación debe ser muy específica, sin lugar para el agua o el poloxámero. Así, aunque D2 supuestamente divulga que la composición de florfenicol con alta carga de fármaco tiene ventajas de ser químicamente estable en una solución de NMP, la persona versada en la materia entendería fácilmente que sólo la composición divulgada de D2 permanecería químicamente / físicamente estable, inyectable, etc., y nada se podría aprender lo que podría suceder si se introdujera agua. En este sentido, la extrapolación de las propiedades de soluciones orgánicas anhidras a dispersiones acuosas no es razonable.

Adicionalmente, no está en absoluto claro de qué manera la observación del examinador sobre las diversas funciones de los polímeros guarda relación con el objeto de la materia reivindicada en la presente invención. Las referencias citadas no revelan que se utilice ningún polímero como co-solvente; incluso si admitimos en aras del argumento que los polímeros pueden disolver fármacos en lo que se denomina “soluciones sólidas”, o ayudar en la disolución acuosa de otros fármacos, o en la estabilización de nanopartículas durante su producción, no está nada claro cómo esto es relevante para una dispersión macroscópica de florfenicol, en el contexto de la solubilidad. Además, las propiedades de bioadhesión divulgadas en Arbelaez et al, son irrelevantes para las presentes reivindicaciones. Arbelaez revela explícitamente que la formulación está destinada a la administración local de fármacos para evitar la exposición sistémica (página 143, primer párrafo completo), que es exactamente lo contrario del objeto de la presente reivindicación.

Se reitera amablemente que el aumento de la solubilidad de un fármaco no tiene ningún beneficio en las dispersiones, sino todo lo contrario. Aumentando la solubilidad, sólo se consigue disminuir la carga de fármaco en comparación con la dispersión concentrada, lo que es contrario al efecto técnico obtenido.

Ni que decir de que el mero hecho de que las formulaciones de D2 se divulgaran con una alta carga de fármaco, son de liberación inmediata, por lo que las composiciones reivindicadas tienen intrínsecamente ventaja sobre D2, y se ha demostrado que D1 no produce una carga de fármaco superior al 20%.

Por lo tanto, el hecho de que exista alguna formulación esotérica de solución anhidra de D2 con supuesta alta carga de florfenicol y versatilidad de excipientes farmacéuticos no tiene ninguna relación con el objeto reivindicado.

La mejora de la liberación del fármaco, tal como se expone en la presente solicitud, consiste en reducir la variabilidad de las cantidades liberadas en cada momento para que resulte útil como composición farmacéutica veterinaria. Como se demuestra en los ejemplos, en ausencia de hidroxipropilcelulosa y el co-disolvente orgánico del grupo actualmente reivindicado (NMP, DMSO, o PEG400), los perfiles de liberación son muy variables y erráticos, y no cumplirían con los requisitos de los organismos reguladores. Esta mejora se demuestra a lo largo de los ejemplos, y no podría haber sido prevista por la persona versada en la materia a partir de la enseñanza de la técnica anterior.

Resolución N° 51313

Ref. Expediente N° NC2021/0004131

Tampoco existe ninguna motivación para elegir HPC entre todos los excipientes farmacéuticos, en particular sobre la base de la divulgación de la técnica citada. ¿Por qué el artesano experto seleccionaría HPC de entre todos los demás polímeros celulósicos, en particular por encima de HPMC? Sin embargo, sólo mediante el tipo de derivados celulósicos específicos como se reivindican, y con disolventes como los definidos en la solicitud, pueden obtenerse composiciones inyectables con una variabilidad aceptablemente baja de la liberación del fármaco.

Además, no es en absoluto obvio que puedan obtenerse composiciones con una carga de florfenicol muy elevada (47,5%), que proporcionen una liberación uniforme incluso sin un aditivo adicional (por ejemplo, HPC), como lo demuestran las composiciones 7.1-7.4. Por lo tanto, la solución al problema no es obvia.

Al menos por las razones expuestas anteriormente, las reivindicaciones modificadas cuentan con nivel inventivo”.

Contrario a los argumentos anteriores, esta Oficina considera que D2 también hace parte del mismo campo técnico que la presente solicitud, toda vez que, divulga una composición farmacéutica inyectable que comprende florfenicol en una carga alta, que mantiene niveles sanguíneos constantes y que mantiene su actividad durante un periodo prolongado (resumen; col. 1, líneas 15 - 18), por lo que, el técnico medio si tendría en cuenta sus enseñanzas para proporcionar una composición alternativa. De igual manera se reitera que el objeto de la presente solicitud se deriva de manera obvia, a partir de la combinación de las enseñanzas de D1 y D2, como se ha mostrado a lo largo del trámite.

Por todo lo anteriormente expuesto, esta Oficina concluye que la presente solicitud carece de nivel inventivo.

Que el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2021/0004131 el 5 de abril de 2021, tituló la invención como: “FORMULACIÓN ANTIBIÓTICA INYECTABLE DE LIBERACIÓN SOSTENIDA”. Sin embargo, no se acepta porque no se menciona los componentes en la formulación, y de acuerdo con el objeto reclamado, el título de la invención quedará de la siguiente manera: “FORMULACIÓN ANTIBIÓTICA INYECTABLE DE LIBERACIÓN SOSTENIDA QUE COMPRENDE FLORFENICOL, POLOXÁMERO Y COSOLVENTE ORGÁNICO SELECCIONADO DE N-METIL PIRROLIDONA (NMP), DIMETILSULFÓXIDO (DMSO), Y PEG 400”.

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

RESUELVE

ARTÍCULO 1: Denegar la patente de invención a la solicitud que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), para la creación titulada:

Resolución N° 51313

Ref. Expediente N° NC2021/0004131

***“FORMULACIÓN ANTIBIÓTICA INYECTABLE DE LIBERACIÓN SOSTENIDA QUE
COMPRENDE FLORFENICOL, POLOXÁMERO Y COSOLVENTE ORGÁNICO
SELECCIONADO DE N-METIL PIRROLIDONA (NMP), DIMETILSULFÓXIDO (DMSO),
Y PEG 400”***

ARTÍCULO 2: Notificar el contenido de la presente resolución a YISSUM RESEARCH DEVELOPMENT COMPANY OF THE HEBREW UNIVERSITY OF JERUSALEM LTD. advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante la Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 30 de julio de 2025

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



Firmado digitalmente
por: CIELO ELAINNE
RUSINQUE URREGO
Fecha: 2025.07.30
12:03:00 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.