



CONSEJO DE ESTADO
SALA DE LO CONTENCIOSO ADMINISTRATIVO
SECCIÓN PRIMERA

Bogotá, D.C., cinco (5) de junio de dos mil veinticinco (2025)

CONSEJERA PONENTE: NUBIA MARGOTH PEÑA GARZÓN

Número único de radicación: 11001-03-24-000-2013-00078-00
Referencia: Medio de control de nulidad y restablecimiento del derecho
Actora: HELSINN HEALTHCARE S.A.

TESIS: LA ACTORA NO ALLEGÓ AL PROCESO LOS MEDIOS DE PRUEBA NECESARIOS Y, EN CONSECUENCIA, NO DEMOSTRÓ QUE LA SIC HUBIERE INCURRIDO EN ALGUNA IRREGULARIDAD AL CONCLUIR QUE LA SOLICITUD DE PATENTE NO CUMPLÍA CON EL REQUISITO DE NIVEL INVENTIVO Y DECIDIR SU NEGACIÓN, NI QUE LOS ACTOS ACUSADOS SE ENCONTRARAN INCURSOS EN ALGÚN VICIO DE NULIDAD. EN EFECTO, NO EXISTE PRUEBA TÉCNICA EN EL EXPEDIENTE QUE OFREZCA CERTEZA SOBRE SI LAS CONSIDERACIONES DE LA SIC, RESPECTO DE LA CARENCIA DE NIVEL INVENTIVO, FUERAN ERRADAS.

SENTENCIA DE ÚNICA INSTANCIA

La Sala decide, en única instancia, la demanda promovida por la sociedad **HELSINN HEALTHCARE S.A.**, mediante apoderado y en ejercicio de la acción de nulidad y restablecimiento, prevista en el artículo 138 del CPACA, tendiente a obtener las siguientes declaraciones:

1ª. La nulidad de las resoluciones núms. 79331 de 30 de diciembre de 2011, **“Por la cual se niega una patente de invención”**; y 51949 de 30 de agosto de 2012, **“Por la cual se resuelve un**



Numero único de radicación: 11001-03-24-000-2013-00078-00
Actora: HELSINN HEALTHCARE S.A.

recurso de reposición", expedidas por el Superintendente de Industria y Comercio.

2ª Que, como consecuencia de la anterior decisión, se ordene a la **SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**¹ conceder el privilegio de patente a la invención titulada **"FORMULACIONES FARMACÉUTICAS LÍQUIDAS DE PALONOSETRÓN"**.

3ª. Que se ordene la publicación de la sentencia en la Gaceta de la Propiedad Industrial de la SIC.

I.- FUNDAMENTOS DE HECHO Y DE DERECHO

I.1. La actora en la demanda señaló como hechos relevantes, en síntesis, los siguientes:

1º: Que el 29 de julio de 2005, solicitó vía convenio PCT, en fase nacional, el otorgamiento de una patente de invención titulada: **"FORMULACIONES FARMACÉUTICAS LÍQUIDAS DE PALONOSETRÓN"**, cuya solicitud internacional se encontraba identificada con el número de expediente PCT/EP2004/000888.

2º: Que, publicada la solicitud en la Gaceta de la Propiedad Industrial, no se presentaron oposiciones por parte de terceros.

¹ En adelante SIC.



Numero único de radicación: 11001-03-24-000-2013-00078-00
Actora: HELSINN HEALTHCARE S.A.

3º: Que mediante escrito de fecha 28 de noviembre de 2007 solicitó a la SIC que procediera a examinar si su invención era patentable.

4º: Que el director de nuevas creaciones de la SIC, mediante oficio núm. 4502, notificado por fijación en lista de 17 de abril de 2009, como consecuencia del examen de fondo, le informó que la creación se encontraba afectada, por cuanto no cumplía con el requisito de nivel inventivo y la requirió para que subsanara el impedimento.

5º. Que el 27 de agosto de 2009, atendiendo las observaciones efectuadas, respondió el requerimiento de la SIC y modificó el capítulo reivindicatorio.

6º- Que a través de Oficio núm. 11264, notificado por fijación en lista de 3 de septiembre de 2010, se le puso en conocimiento de nuevas observaciones de fondo, efectuadas en el segundo examen de patentabilidad, a lo cual dio respuesta el 7 de enero de 2011, modificando nuevamente el capítulo reivindicatorio.

7º- Manifestó que el 30 de diciembre de 2011 mediante la Resolución núm. 79331, el Superintendente de Industria y Comercio denegó el privilegio de patente a la invención titulada: **"FORMULACIONES FARMACÉUTICAS LÍQUIDAS DE PALONOSETRON"**, por estimar que el objeto de la solicitud no cumplía con el requisito de nivel



Numero único de radicación: 11001-03-24-000-2013-00078-00
Actora: HELSINN HEALTHCARE S.A.

inventivo, de acuerdo con las enseñanzas de los documentos D1 y D5.

8°- Que interpuso recurso de reposición contra la citada resolución, siendo resuelta de manera confirmatoria a través de la Resolución núm. 51949 de 30 de agosto de 2012.

I.2. Fundamentó, en síntesis, los cargos de violación, así:

Que la SIC al expedir las resoluciones acusadas violó los artículos 14 y 18 de la Decisión 486 de 14 de septiembre de 2000, de la Comisión de la Comunidad Andina, en adelante Decisión 486, por indebida aplicación, por cuanto, a su juicio, la invención denegada cumple con los requisitos para ser patentada, toda vez que es novedosa, posee nivel inventivo y tiene aplicación industrial.

Agregó que los documentos D1 y D5 revelan una solución para inyección que comprende palonosetrón clorhidrato, un portador farmacéuticamente aceptable (dextrosa monohidrato), un agente quelante (ácido cítrico monohidrato) y una enseñanza de las formulaciones para administración parental que utilizan agentes quelantes como el EDTA.

Que, a pesar de lo anterior, lo importante a tener en cuenta es si un inventor practicó y confirmó realmente el efecto de una invención de



Numero único de radicación: 11001-03-24-000-2013-00078-00
Actora: HELSINN HEALTHCARE S.A.

manera suficiente para reconocerla como tal y/o si a partir de la información técnica revelada en los documentos más cercanos del estado del arte es posible obtener fácilmente la materia de invención objeto de estudio.

Sostuvo que si bien es cierto la invención deber ser el resultado de una actividad creativa del hombre, también lo es que ello no significa que no puedan usarse procedimientos o etapas generales de métodos comunes o ya conocidos en el área técnica correspondiente, como es el caso de proporcionar una formulación estable de palonosetrón que pueda ser guardada por períodos prolongados, proporcionando así una solución farmacéuticamente estable para prevenir o reducir la emesis.

Indicó que la conclusión del examinador, respecto a la obviedad y falta de nivel inventivo de la invención de la sociedad solicitante, es contraria a la evidencia fáctica y técnica, debido a que asume que la solución farmacéuticamente estable para producir o reducir la emesis se deriva de ensayos rutinarios de una persona versada en la materia, de acuerdo con las enseñanzas generales de D1 y D5, sin tener en cuenta que el inventor tuvo que escoger y ensayar: i) palonosetrón como ingrediente activo de la solución, a partir de todos los posibles compuestos de fórmula I divulgados en D1; ii) emplear específicamente la sal de clorhidrato de dichos compuestos; iii) un pH de 4 a 6; iv) 0,03 a 0.2 mg/ml de palonosetrón en una solución; v) seleccionar el EDTA entre el gran



Numero único de radicación: 11001-03-24-000-2013-00078-00
Actora: HELSINN HEALTHCARE S.A.

número de agentes estabilizadores y estrategias disponibles para el formulador experimentado; y vi) emplear como portador farmacéuticamente aceptable manitol, un amortiguador de citrato y EDTA en el gran número de agentes estabilizadores disponibles.

Estimó que no es suficiente saber que durante la pre formulación se determina la susceptibilidad de los ingredientes activos a la oxidación y la hidrólisis, las cuales son las causas más comunes, junto con la foto degradación de la inestabilidad de los productos farmacéuticos, debido a que aún es necesario ensayar y escoger las condiciones a ser empleadas para dicho fin; y que, por lo tanto, es el investigador mediante su trabajo en el laboratorio, quien establece las condiciones para la obtención de soluciones estables de un ingrediente activo determinado, las que, a su juicio, no eran predecibles ni conocidas con anterioridad.

De lo precedente, concluyó que la solución farmacéuticamente estable para prevenir o reducir la emesis reivindicada, sí representa un adelanto tecnológico, toda vez que es fruto de un trabajo de laboratorio y experimentación y representa una mejora en el producto final, por lo que la presente solicitud sí tiene nivel inventivo.

II.- CONTESTACIÓN DE LA DEMANDA

II.1.- La **SIC** se opuso a la prosperidad de las pretensiones de la demanda, para lo cual adujo que, una vez efectuado el examen de



Numero único de radicación: 11001-03-24-000-2013-00078-00
Actora: HELSINN HEALTHCARE S.A.

patentabilidad, durante la etapa administrativa, encontró que la invención cuestionada, en sus reivindicaciones 1 a 6, se encontraba afectada de nivel inventivo, por cuanto para un experto medio en la materia la solución que contiene palonosetrón (0.03 a 0.2 mg/ml), EDTA (quelante) y que tiene un pH 4 a 6, se deriva de manera evidente del estado de la técnica, particularmente, de los documentos D1 y D5, pues los conocimientos integrantes del estado del arte, anteriores a la fecha de la prioridad invocada, conducen de manera obvia a la invención propuesta.

Señaló que la actora no desvirtuó los razonamientos base de la denegación, con el agravante de que el nuevo capítulo reivindicatorio allegado no superó las objeciones a la patentabilidad que fueron trasladadas en su oportunidad legal.

Aseguró que no es cierto que la solución para inyección reivindicada sea una combinación de ingredientes a partir de numerosas alternativas que estaban disponibles, porque D1 enseña claramente una formulación para inyección que contiene palonosetrón, tal como se aclara en la descripción de esa solicitud; y que, conforme se explica en dicha enseñanza, es una formulación representativa de una formulación intravenosa que contiene un compuesto de fórmula I, compuesto éste en el que está incluido el palonosetrón, como entiende una persona versada y que contiene, además, isotonzante y ácido cítrico.



Numero único de radicación: 11001-03-24-000-2013-00078-00
Actora: HELSINN HEALTHCARE S.A.

Manifestó que D5 enseña que las soluciones para inyección contienen estabilizante EDTA, de manera que la persona versada, frente a estas divulgaciones, está en capacidad de preparar una solución para inyección tal que tenga las características esenciales de la solución para inyección reivindicada, como se advierte en la siguiente tabla:

Características esenciales	D1	D5
Reiv 1		
Solución	Solución para inyección	Solución para inyección
PALONOSETRÓN 0,003 – 0,02%	PALONOSETRÓN 0,00001 – 1% (Col 12, lín 66)	OTROS ACTIVOS
Manitol	Isotonizante	Manitol
Citrato	Citrato	Citrato
EDTA	no menciona	EDTA
pH 4 – 6	no menciona (Col 29, Ej. 13)	pH al cual es estable (pág. 389)

2

Sostuvo que el efecto observado por la presencia del EDTA es tan solo que las soluciones no presentan pérdida de compuesto activo, ni presentan turbidez al cabo de 14 días a 4°C, ni al cabo de 48 horas a 23°C.

Indicó que, por lo tanto, el problema técnico objetivo puede definirse como la necesidad de proporcionar composiciones líquidas y estables de palonosetrón (que no presenten pérdida de compuesto activo, ni turbidez, al cabo de 14 días a 4°C ni al cabo de 28 horas al a 23°C), para reducir la emesis causada por radio y quimioterapia, alternativas a las composiciones previamente divulgadas en el estado de la técnica.

Alegó que D5 enseña claramente EDTA como estabilizante para las soluciones inyectables, dado que, entre otras razones, es un quelante

² Folio 92 del cuaderno físico núm. 1.



Numero único de radicación: 11001-03-24-000-2013-00078-00
Actora: HELSINN HEALTHCARE S.A.

(secuestrante) de los iones metálicos que eventualmente pueden interactuar con el compuesto activo y degradarlo; y que dicha enseñanza divulga que las sustancias más frecuentemente incorporadas en soluciones inyectables, para mantener la estabilidad y ayudar en su administración son manitol, citrato y EDTA, las cuales están aceptadas por agencias regulatorias de todo el mundo.

Que se infiere, entonces, que la persona versada enfrentada a la necesidad de proporcionar una composición inyectable de palonosetrón, para reducir la emesis causada por radio y quimioterapia, estable, alternativa a las conocidas previamente, incluirá en ella el estabilizante EDTA, logrando de esta forma la composición inyectable reivindicada, razón por la cual se considera obvia y, en consecuencia, carente de altura inventiva.

Aclaró que D1 no anula el nivel inventivo por sí solo, sino junto con D5, porque se entiende que la persona versada tiene a la vista estos dos documentos y tiene, además, ciertos conocimientos que son comunes dentro de su campo técnico.

III.- TRÁMITE DE LA ACCIÓN

Conforme a lo previsto en el artículo 180 de la Ley 1437 de 2011³, el 28 de septiembre de 2015 se llevó a cabo la Audiencia Inicial, a la cual asistieron la sociedad **HELSINN HEALTHCARE S.A.**, en su

³ En adelante CPACA.



Numero único de radicación: 11001-03-24-000-2013-00078-00
Actora: HELSINN HEALTHCARE S.A.

calidad de actora del proceso, así como la SIC, como entidad demandada, y el Agente del Ministerio Público.

En la audiencia se hizo un recuento de las actuaciones procesales surtidas, en el que se expuso que la demanda fue incoada en ejercicio del medio de control de nulidad y restablecimiento del derecho; enseguida, se procedió al saneamiento del proceso, sobre el cual las partes intervinientes no observaron ningún vicio que pudiera acarrear nulidad procesal, por lo que el Despacho sustanciador declaró debidamente saneados los vicios de nulidad relativa de que pudiere adolecer el proceso.

Habida cuenta que no se propusieron excepciones previas o mixtas por la parte demandada, no se adoptó decisión al respecto.

Acto seguido se procedió a la fijación del litigio, en los siguientes términos:

Que el objeto del presente litigio consiste en determinar si las resoluciones núms. 79331 de 30 de diciembre de 2011 y 51949 de 30 de agosto de 2012, a través de las cuales la SIC denegó el privilegio de patente de invención a la creación denominada **“FORMULACIONES FARMACEUTICAS LIQUIDAS DE PALONOSETRÓN”** a la actora, vulneran lo dispuesto en los artículos 14 y 18 de la Decisión 486.



Numero único de radicación: 11001-03-24-000-2013-00078-00
Actora: HELSINN HEALTHCARE S.A.

Las partes manifestaron no tener objeción a la fijación del litigio en los términos expuestos.

El Despacho sustanciador dispuso tener como pruebas, en cuanto fueren conducentes y por el valor que en derecho les corresponda, los documentos aportados por las partes.

Además, sostuvo que en este caso la parte actora presentó un escrito de reforma de la demanda que fue considerado por el Despacho como extemporáneo; que frente a ese auto se interpuso el recurso de reposición, el cual no era el adecuado, pues ha debido ser el de súplica; que, sin embargo, el Despacho también ha debido advertir que era el de súplica, interpretándolo así y correr traslado del mismo a quien seguía en orden alfabético; y que, en consecuencia, durante la audiencia inicial se dejó sin efectos ese proveído a fin de que la Sala de Sección resolviera sobre el recurso interpuesto contra el auto que rechazó la reforma de la demanda por extemporánea.

Se señaló que una vez finalizada la audiencia se suspendería el proceso para efectos de elaborar y remitir vía electrónica, por la Secretaría de la Sección Primera, la solicitud de interpretación prejudicial.

Se advirtió que una vez se haya surtido dicha etapa se daría traslado a la Sala de Decisión para que resolviera el recurso, que se



Numero único de radicación: 11001-03-24-000-2013-00078-00
Actora: HELSINN HEALTHCARE S.A.

interpretó como de súplica, contra el auto que rechazó la reforma de la demanda.

Finalmente, las partes manifestaron no encontrar irregularidad alguna en la audiencia que pudiere viciar de nulidad las actuaciones surtidas.

Teniendo en cuenta lo anterior, se declaró saneado el proceso hasta ese momento.

A través de proveído de 5 de mayo de 2016, la Sala rechazó por improcedente el recurso de súplica presentado en contra del auto que rechazó la reforma de la demanda por resultar extemporánea.

IV. ALEGATOS DE CONCLUSIÓN

IV.1.- La SIC insistió en denegar las pretensiones de la demanda, para lo cual señaló que la creación denominada **“FORMULACIONES FARMACÉUTICAS LÍQUIDAS DE PALONOSETRÓN”** carece del requisito de nivel inventivo para ser patentable.

Mencionó que la solicitud pretendida no demostró que se trate de una ruptura de lo conocido en el estado de la técnica, de acuerdo con el análisis de patentabilidad realizado, fundamento de las resoluciones acusadas.



Numero único de radicación: 11001-03-24-000-2013-00078-00
Actora: HELSINN HEALTHCARE S.A.

IV.2.- La actora solicitó acceder a las súplicas incoadas en la demanda. Para el efecto, señaló que la solicitud de invención cuestionada cumple con todas las exigencias de orden legal previstas en la normativa andina.

Manifestó que las declaraciones rendidas por uno de los inventores de la invención objeto de controversia y de un profesor de química farmacéutica, allegadas durante el trámite administrativo, demuestran que los documentos D1 y D5 no son las enseñanzas más próximas al estado de la técnica y, por lo tanto, no son pertinentes para el examen de nivel inventivo de la invención solicitada.

Insistió en que el documento D1 no describe ninguna formulación intravenosa única específica para palonosetrón y se aleja claramente respecto de cada uno de los elementos específicos de la formulación reivindicada; y que D5 no corrige las deficiencias de D1 y mucho menos complementa las enseñanzas de dicho documento que, dirigidas hacia otro objetivo, tampoco permitirían derivar de manera obvia la invención denegada.

IV.3.- En esta etapa procesal el agente del Ministerio Público guardó silencio.

V.- INTERPRETACIÓN PREJUDICIAL

El Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, en adelante el Tribunal, en respuesta a la solicitud de Interpretación Prejudicial de las normas comunitarias invocadas como violadas en la demanda, concluyó⁴:

"[...] 1. Concepto de invención y requisitos de patentabilidad

[...]

1.2. Es importante que consideremos la definición de invención como aquel nuevo producto o procedimiento que, como consecuencia de la actividad creativa del hombre, implica un avance técnico.

1.3. Según lo dispuesto en la norma transcrita, son tres los requisitos para que un invento sea considerado patentable: ser novedoso, tener nivel inventivo y ser susceptible de aplicación industrial

[...]

2. El nivel inventivo y el estado de la técnica

2.1. En el presente caso, la patente solicitada fue denegada porque no habría cumplido con el requisito de nivel inventivo, en ese sentido se desarrollará dicho concepto a fin de conocer los alcances de este requisito.

[...]

2.3. Conforme se desprende de esta disposición normativa. el requisito de nivel inventivo ofrece al examinador la posibilidad de determinar si con los conocimientos técnicos que existían al momento de la invención, se hubiese podido llegar de manera evidente a la misma, o si el resultado hubiese sido obvio para un experto medio en la materia de que se trate, es decir, para una persona del oficio normalmente versada en el asunto técnico correspondiente.

2.4. En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel inventivo cuando para un experto medio en el asunto de que se trate, se necesite algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella; es decir, que de conformidad con el

⁴ Proceso 603-IP-2018.

Numero único de radicación: 11001-03-24-000-2013-00078-00
Actora: HELSINN HEALTHCARE S.A.

estado de la técnica el invento no sea consecuencia Clara y directa de dicho estado, sino que signifique un avance o salto cualitativo en la elaboración de la regla técnica.

[...]

2.7. En consecuencia, a efectos de examinar el nivel inventivo, se fijara en el estado de la técnica existente y en lo que ello representa para una persona del oficio normalmente versada en la materia, Esto es que, a la luz de los identificados conocimientos existentes en el área técnica correspondiente, se verá si para un experto medio en esa materia técnica —sin que llegue a ser una persona altamente especializada— pueda derivarse de manera evidente la regla técnica propuesta por la solicitante de la patente [...].”

VI.-CONSIDERACIONES DE LA SALA

La **SIC**, mediante las **resoluciones núms. 79331 de 30 de diciembre de 2011 y 51949 de 30 de agosto de 2012**, denegó el privilegio de patente a la invención titulada “**FORMULACIONES FARMACÉUTICAS LÍQUIDAS DE PALONOSETRÓN**”, por carecer del requisito de nivel inventivo.

Sobre el particular, la actora señaló que dicha invención sí cumple con los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial para ser otorgada como patente.

Alegó que los documentos D1 y D5 revelan una solución para inyección que comprende palonosetrón clorhidrato, un portador farmacéuticamente aceptable (dextrosa monohidrato), un agente quelante (ácido cítrico monohidrato) y una enseñanza de las

formulaciones para administración parental que utilizan agentes quelantes como el EDTA.

Que, a pesar de lo anterior, lo importante a tener en cuenta es si un inventor practicó y confirmó realmente el efecto de una invención de manera suficiente para reconocerla como tal y/o si a partir de la información técnica revelada en los documentos más cercanos del estado del arte es posible obtener fácilmente la materia de invención objeto de estudio.

Sostuvo que si bien es cierto la invención deber ser el resultado de una actividad creativa del hombre, también lo es que ello no significa que no puedan usarse procedimientos o etapas generales de métodos comunes o ya conocidos en el área técnica correspondiente, como es el caso de proporcionar una formulación estable de palonosetrón que pueda ser guardada por períodos prolongados, proporcionando así una solución farmacéuticamente estable para prevenir o reducir la emesis.

Por su parte, la SIC alegó que una vez efectuado el examen de patentabilidad, durante la etapa administrativa, evidenció que la invención cuestionada, en sus reivindicaciones 1 a 6, se encontraba afectada de nivel inventivo, por cuanto para un experto medio en la materia la solución que contiene palonosetrón (0.03 a 0.2 mg/ml), EDTA (quelante) y que tiene un pH 4 a 6, se deriva de manera

evidente del estado de la técnica, particularmente, de los documentos D1 y D5, pues los conocimientos integrantes del estado del arte, anteriores a la fecha de la prioridad invocada, conducen de manera obvia a la invención propuesta.

Señaló que la actora no desvirtuó los razonamientos base de la denegación, con el agravante de que el nuevo capítulo reivindicatorio alegado no superó las objeciones a la patentabilidad que fueron trasladadas en su oportunidad legal.

Aseguró que no es cierto que la solución para inyección reivindicada sea una combinación de ingredientes a partir de numerosas alternativas que estaban disponibles, porque D1 enseña claramente una formulación para inyección que contiene palonosetrón, tal como se aclara en la descripción de esa solicitud; y que, conforme se explica en dicha enseñanza, es una formulación representativa de una formulación intravenosa que contiene un compuesto de fórmula I, compuesto éste en el que está incluido el palonosetrón, como entiende una persona versada y que contiene, además, isotonzante y ácido cítrico.

VI.-1. Problema jurídico

Teniendo en cuenta lo anterior, el asunto por dilucidar se centra en establecer la legalidad de las **resoluciones núms. 79331 de 30 de diciembre de 2011 y 51949 de 30 de agosto de 2012**, por

medio de las cuales la **SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO** denegó el privilegio de patente de invención a la creación titulada **“FORMULACIONES FARMACÉUTICAS LÍQUIDAS DE PALONOSETRÓN”** y si éstas vulneran o no lo previsto en los artículos 14 y 18 de la Decisión 486.

Adicionalmente, la Sala deberá determinar si para el 30 de enero de 2003, fecha de prioridad invocada en la solicitud y, para un experto medio en química farmacéutica, la mencionada solicitud se derivaba de manera evidente de las divulgaciones previas contenidas en los documentos:

- a) **D1**: US 5202333, documento titulado *“Tricyclic 5-HT.sub.3 receptor antagonists”*, publicado el 13 de abril de 1993; y
- b) **D5**: Documento *“Modern Pharmaceuticals, fourth edition, cap 12. Boylan and Nail, pág. 388 a 391”*, titulado *“Parenteral products”*, publicado en 2002.

En este orden de ideas, la Sala determinará si hay lugar o no a declarar la nulidad de los actos administrativos acusados.

VI.2- Los actos acusados

Resolución núm. 79331 de octubre de 2011:



Numero único de radicación: 11001-03-24-000-2013-00078-00
Actora: HELSINN HEALTHCARE S.A.

"[...]"

6.1. Objeto de la invención

El objeto de la presente solicitud consiste en suministrar una formulación de clorhidrato de palonosetrón con estabilidad farmacéutica creciente. El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar una formulación estable de palonosetrón que pueda ser guardada por periodos prolongados. Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una composición que comprende palonosetrón, manitol, un amortiguador citrato a un pH de 4 a 6 y un agente quelante tal como EDTA.

6.2. Determinación del estado de la técnica

6.2.1. Fecha determinante para el análisis comparativo

La fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es el 30 de enero del 2003, que corresponde a la solicitud estadounidense No. 60/444,351.

La fecha de prioridad fue tomada en cuenta para el examen de patentabilidad, según obra a folio 283 del expediente en estudio.

6.2.2. Documentos del estado de la técnica

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos, anteriores a la fecha de la prioridad invocada y relacionados con la materia de la solicitud en estudio:

No.	Documento	Título	Fecha Publicación
D1	US 5202333	Tricyclic 5-HT.sub.3 receptor antagonists	13-04-1993
D5	Modern Pharmaceutics, fourth edition, cap 12. Boylan and Nail, pág. 388 a 391	Parenteral products	2002

6.2.3 Información derivada de los antecedentes

El documento US5202333 (en adelante D1) enseña una solución para inyección que comprende palonosetrón clorhidrato (Fl. 64, compuesto reivindicación 32 en una concentración de (10-100mg/mL), un portador farmacéuticamente aceptable (dextrosa monohidrato) y Un agente quelante o buffer (ácido cítrico monohidrato) (ejemplo 13, columna 29, formulación intravenosa; Fl. 61).



Numero único de radicación: 11001-03-24-000-2013-00078-00
Actora: HELSINN HEALTHCARE S.A.

El documento *Modern Pharmaceutics, fourth edition, cap. 12. Boylan and Nail* (en adelante D5) enseña que dentro de las formulaciones para administración parenteral se utilizan agentes quelantes (como el EDTA que reducen las reacciones de degradación inducidas por la presencia de iones metálicos), buffers (pág. 389; Fl. 211,) como el citrato los cuales sirven para regular el pH, incrementar la estabilidad química de una solución y mantenerla) y el manitol, el cual, es conocido como un agente de ajuste de la tonicidad o de carga (pág. 389; Fl. 211).

6.3. Nivel inventivo

Según lo dispuesto en el artículo 18 de la Decisión 486: "Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica".

[...]

De acuerdo a lo mencionado, esta Oficina determina que la materia reivindicada carece de nivel inventivo, como quiera que para el técnico de nivel medio versado en la materia la obtención de la misma es obvia a partir del conocimiento brindado por las anterioridades D1 y D5.

En efecto, realizando una comparación de las características técnicas esenciales de la materia reivindicada frente a las del estado de la técnica se obtiene la siguiente tabla comparativa:

SOLICITUD		D1	D5
Una composición farmacéutica que comprende		Una composición farmacéutica que comprende	Composiciones farmacéuticas que comprenden
Ingrediente activo	0,03 a 0.2 mg/mL de palonosetron o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo	10-100mg/ml de palonosetron clorhidrato, sugiere las concentraciones de 0.03 a 0.2 mg/mL.	Aplicable para ingredientes activos que se administran por vía parenteral
Agente isotonizante	manitol	Dextrosa monohidrato.	Manitol
Agente quelante	EDTA		EDTA
Amortiguador	Citrato (Acido cítrico, citrato de sodio)	Acido cítrico monohidrato	Citrato.
pH	4 a 6	No se especifica	No se especifica

Teniendo en cuenta la anterior comparación, se concluye que la diferencia entre la solicitud en estudio y la anterioridad D1 radica en la cantidad de palonosetrón en la formulación, en el portador farmacéuticamente aceptable (o agente isotonizante manitol), el agente quelante (EDTA) y que el pH se ajusta con un amortiguador de citrato a un pH, de 4 a 6. El efecto técnico que logra esta diferencia es proporcionar una formulación de palonosetrón que sea más estable a bajas concentraciones.

Así mismo, D1 enseña que en general, dependiendo de la ruta de administración, la cantidad de los compuestos de fórmula I en la formulación es de 0.000001% a 10% en peso (columna-

Numero único de radicación: 11001-03-24-000-2013-00078-00
Actora: HELSINN HEALTHCARE S.A.

12, líneas 65-67; Fl. 52), es decir, teniendo en cuenta que el 100% es 100 mL, entonces en 1 mL (1000mg) el equivalente de 0.03mg/mL es 0.00003% y de esta manera, una concentración de 0.05mg/mL equivaldría a 0.00005% y una concentración de 0.2 mg/mL equivaldría a 0.0002% en peso.

Por su parte, D5 enseña que dentro de las formulaciones para administración parenteral se utilizan agentes quelantes (como el EDTA), los cuales reducen las reacciones de degradación inducidas por la presencia de iones metálicos (pág. 389; Fl. 211 y pág. 391, chelating Agents; Fl. 213), buffers (como el citrato los cuales sirven para regular el pH, incrementar la estabilidad química de una solución y mantenerla, pág. 390; Fl. 212) y el manitol, el cual es conocido como un agente de ajuste de la tonicidad o de carga.

En este orden de ideas, el técnico de nivel medio versado en la materia, teniendo en cuenta los documentos D1 y D5 y aplicando sus conocimientos sobre la velocidad de auto-oxidación de un reactivo (en este caso un compuesto), la cual, es proporcional a su concentración, tal como lo establece la bibliografía básica utilizada por el experto medio, se encontraba en capacidad de inferir la materia que se reivindica en la actual solicitud y, por lo tanto, no se ajusta al requisito contenido en el artículo 18 de la Decisión 486, es decir, no posee altura inventiva.

6.4. Sobre la respuesta de la solicitante

Con relación a los argumentos de la solicitante, allegados con motivo de la notificación de fondo, se determina que:

Frente al nivel inventivo de la invención, la solicitante manifiesta que el análisis efectuado por esta Oficina es retrospectivo. Sin embargo, este Despacho aclara que no se ha combinado de manera arbitraria los elementos que conforman la solución de palonosetrón reclamada ni tampoco se ha basado en un análisis en retrospectiva. Por el contrario, se identificaron las anterioridades y las enseñanzas de estas, en donde se evaluaron los elementos técnicos que conforman la invención, el problema técnico planteado y la solución propuesta en forma global y no las características técnicas individuales de forma aislada.

Del anterior análisis, se concluye que la solución de palonosetrón aquí reclamada, se puede obtener con una gran expectativa de éxito, como quiera que los elementos técnicos que la conforman pueden derivarse de manera obvia por parte de la persona medianamente versada en la materia.

Por otra parte, la solicitante afirma que;

[...]

Numero único de radicación: 11001-03-24-000-2013-00078-00
Actora: HELSINN HEALTHCARE S.A.

En relación a las anteriores afirmaciones, esta Oficina advierte a la solicitante que D1 si describe en el ejemplo 13, una formulación intravenosa específica para Palonosetrón, debido a que para los compuestos de fórmula I específicamente se divulga el Palonosetrón de nombre químico, (2 - (1 - Azabíciclo [2 .2. 2] oct - 3S -il) - 2, 3, 3aS, 4, 5,6-hexahidro-1H-benz[de]isoquinolin-1-ona) (columna 27, ejemplo 11; Fl. 60 y columna 36, reivindicación 31; Fl. 64) y su sal farmacéuticamente aceptable como clorhidrato (columna 36, reivindicación 32; Fl. 64).

En cuando a los demás componentes de la solución reclamada, este Despacho le aclara a la solicitante que en el Oficio No. 11264, notificado el 3 de septiembre de 2010, se establecieron' las diferencias con el ejemplo 13 de DI, basado en las proporciones del ingrediente activo, la adición de un agente quelante como el EDTA, el agente isotonizante (manitol) y el ajuste de pH de 4 a 6 con un amortiguador de citrato (Fls. 217 y 217), dichas diferencias coinciden con las expuestas por el solicitante en su argumentación.

Ahora bien, analizando cada uno de los argumentos expuestos por la solicitante para el nivel inventivo, este Despacho mantiene su posición en relación con que la combinación de elementos técnicos esenciales que conforman la reivindicación 1 de la presente solicitud no le otorgan nivel inventivo por las siguientes razones:

El palonosetrón está claramente divulgado en la anterioridad como compuesto de fórmula 1 (columna 27, ejemplo 11; Fl. 60 y columna 36, reivindicación 31; Fl. 64).

La sal clorhidrato también se encuentra específicamente divulgada dentro del alcance de DI (columna 36, reivindicación 36; Fl. 64).

Lo anterior, encuentra sustento si se observa detenidamente la descripción de la solicitud, específicamente en el folio 93, donde se dice que "[La patente estadounidense No. 5.202333 (DI) describe una formulación intravenosa de palonosetrón en el ejemplo 13 contiene los siguientes ingredientes: (ver tabla folio 93) [...]" (paréntesis nuestro). Como se ve, en la tabla del folio 93 se encuentra nombrado concretamente el palonosetrón clorhidrato. Por lo tanto, y de acuerdo con lo establecido en la descripción por el mismo solicitante, las formulaciones intravenosas de palonosetrón se encuentran dentro del alcance de D1.

De otro lado, en cuanto al pH de la solución, el cual está dado por la selección de un sistema buffer específico, es pertinente señalar que este sistema es generalmente conocido y aceptado para la formulación de soluciones parenterales, de hecho, uno de los primeros parámetros para optimizar es el pH de la formulación, tal como lo expone el documento "Pharmaceutical preformulation and formulation, parenteral dosage forms"

Numero único de radicación: 11001-03-24-000-2013-00078-00
Actora: HELSINN HEALTHCARE S.A.

trasladado a la solicitante como D2 en el Oficio No. 4502, Fl. 178, donde se establece que "un producto parenteral debe ser formulado con un pH cercano al fisiológico, a menos que consideraciones de estabilidad o solubilidad no se pueda realizar". Así mismo, se menciona que "el pH seleccionado para el producto debe ser determinado de tal manera que garantice una máxima estabilidad, solubilidad y aceptabilidad fisiológica. Y continúe afirmando que en la práctica, sin embargo, un rango de pH bastante amplio puede ser tolerado, particularmente cuando la dosis es por vía IV". Por último, se menciona que "muchos productos están formulados con un pH ácido ligeramente debido a consideraciones de solubilidad o estabilidad, y la gran mayoría de los productos manejan un pH 3 y 9. Un pH fuera de este rango se debe evitar, ya que un pH superior a 9 puede causar necrosis de los tejidos mientras que un pH de menos de 3 puede causar dolor y flebitis" (pág., 333; Fl. 166) (original en inglés).

Así mismo, en el documento "Formulation and administration techniques to minimize injection pain and tissue damage associated with parenteral products", allegado por la solicitante (Fls. 28 y 241 a 248), se establece la importancia de mantener el pH de las formulaciones por medio de un sistema buffer cuando divulga "un sistema de amortiguación de productos se ha seleccionado para ayudar a mantener un entorno en el cual el medicamento es estable a lo largo de la vida comercial del producto. La importancia de seleccionar un sistema de amortiguación está muy relacionada con la estabilidad del producto. El sistema de amortiguación establece y mantiene el pH del producto. En otras palabras, el sistema de amortiguación no permite que el pH fluctúe (sic) en un rango en el que el producto no puede ser estable. Un sistema de amortiguación específico se selecciona de tal manera que pKa del sistema se encuentra dentro de una unidad de pH del pH deseado para el producto" (pág. 415; Fl. 248) (original en inglés).

De igual manera, el documento "The theory and Practice on industrial pharmacy", también mencionado por la solicitante (Fls. 229 y 249 a 254), plantea, en relación al pH de formulaciones parenterales, que "es también deseable para amortiguar las soluciones que contienen ingredientes que son fácilmente oxidables a un pH en el rango ácido. Esto causa un aumento del potencial de oxidación del sistema con un aumento simultáneo de la estabilidad cuando dichas oxidaciones son catalizadas por iones de hidrógeno o hidroxilo. Sin embargo, el pH de estabilidad óptima en el rango ácido debe determinarse experimentalmente para cada medicamento" (pág. 784; Fl. 254) (original en inglés).

Así las cosas, y teniendo en cuenta las anteriores enseñanzas, al revisar la descripción de la solicitud bajo estudio (Fl. 108) se evidencia que la solicitante realiza ensayos de tipo experimental para determinar la estabilidad del palonosetrón clorhidrato a diferentes pHs (2.0, 5.0, 7.4 y 10) a una

temperatura de 80°C (estabilización del pH). El solicitante concluye que el pH de mayor estabilidad se encuentra en un valor de 5.0 ± 0.5 . Sin embargo, el determinar este valor, tal y como se explicó líneas arriba, es una práctica común realizada en las etapas de pre formulación en el campo farmacéutico y el técnico de nivel medio versado en la materia, se encontraría motivado a seleccionar un buffer que mantenga este pH (Fl. 195 a 196). Entre los buffer adecuados para mantener este valor de pH se encuentran, los derivados del ácido cítrico. Por lo anterior, se concluye que la escogencia particular de un buffer con el fin de mantener la estabilidad de un ingrediente activo (aplicable al palonosetrón clorhidrato), es una destreza básica para cualquier persona con formación en el desarrollo de productos parenterales y, por lo tanto, no implica altura inventiva.

De otro lado, en cuanto a la determinación de la concentración del ingrediente activo (palonosetrón clorhidrato en la formulación, se aclara al solicitante que en D1 era conocida la ventaja terapéutica de este tipo de compuestos, donde se establece que: "dependiendo de la ruta de administración la cantidad de los compuestos de fórmula I en la formulación es de 0.000001% a 10% en peso (columna 12, líneas 65 a 67: Fl. 52), es decir, asumiendo que el 100% son 100 mL, entonces en 1 mL hay (1000mg); por lo tanto, una concentración de 0.03mg/mL equivale a una de 0.00003% y la concentración de 0.2 mg/mL equivale a 0.0002%. Lo anterior, se comprueba en los folios 195 y 199, en donde se menciona que las concentraciones ensayadas para el palonosetrón se encuentran dentro de su ventana terapéutica (0.01-50mg/mL que equivale a 0.00001- 0.05%: Fl. 195) y (0.1 a 5 mg/mL que equivale a 0.0001% al 0.005%; Fl. 199).

Por lo anterior, se puede concluir que el técnico de nivel medio versado en la materia contaba con la motivación para disminuir la concentración de palonosetrón dentro la formulación, a través de ensayos experimentales, tal y como lo realizó el solicitante, con el fin de determinar la concentración óptima del palonosetrón en la solución sin que esto implique altura inventiva, como quiera que es lo que se realiza normalmente en un estudio de pre formulación de cualquier producto farmacéutico (declaración de Gillia Clarke, Fls. 256 a 257, determination of Dosage and Concentration).

Por otra parte, el cambio del agente de tonicidad en la formulación no es considerado inventivo, porque el manitol también es conocido ampliamente en el estado de la técnica por ser un agente isotonizante. En efecto, el documento "The theory and Practice on industrial pharmacy", también mencionado por la solicitante (Fls. 229 y 249 a 254) y el documento D5 establecen que para una solución que es administrada por vía intravenosa, un agente que ajuste la tonicidad debe ser añadido con el fin de que el medicamento sea más isotónico y así reducir el dolor en el sitio de inyección. Dentro de los agentes utilizados para este fin se encuentran la

Numero único de radicación: 11001-03-24-000-2013-00078-00
Actora: HELSINN HEALTHCARE S.A.

dextrosa, cloruro de sodio y el manitol, sin embargo, se prefieren el manitol y la dextrosa, al ser de caracter inerte, sobre el cloruro de sodio, ya que este último puede producir efectos adversos en la formulación (D2, pág. 334; Fl. 167).

De igual manera, al observar la descripción de la materia reivindicada, la solicitante compara el efecto sobre la estabilidad del palonosetrón con respecto al uso de un agente isotonzante como el cloruro de sodio versus el manitol, concluyendo que la estabilidad era superior con el manitol. Sin embargo, como se ha demostrado, págs. 9 y 10 de esta Resolución, ya era conocido que el manitol y la dextrosa presentan ventajas sobre el cloruro de sodio frente a la estabilidad en las formulaciones. Así mismo, teniendo en cuenta que D1 utilizaba dextrosa como agente de ajuste de tonicidad, en la práctica el técnico de nivel medio versado en la materia rutinariamente realizarla ensayos (como el realizado en la descripción del manitol versus cloruro de sodio) para determinar con cual se obtiene un mayor grado de estabilidad. En este orden de ideas, si de estos ensayos se concluye que el manitol genera formulaciones más estables de palonosetrón versus las que contienen dextrosa, el formulador, naturalmente seleccionaría el manitol para la formulación fina.

Además, ni en la descripción, ni en la declaración de la Dra. Stella (allegada por el solicitante como respuesta al Oficio No. 11264, Fls. 194 a 201) se demuestra una ventaja técnica asociada a cambiar la dextrosa de D1 por el manitol utilizado en las soluciones de palonosetrón reclamadas.

Por otra parte en cuanto a que el arte previo no enseñaba la inestabilidad del palonosetrón, esta Oficina advierte a la solicitante que aunque no se especifique en D1 este problema, es del conocimiento común que para, el desarrollo de cualquier tipo de formulación en el campo farmacéutico, específicamente en la etapa de pre formulación, la persona versada en la materia (en este caso el formulador), debe conocer las características tanto físicas como químicas de los ingredientes activos antes de incorporarlos en una formulación específica. Con base en este conocimiento, el formulador puede escoger otros ingredientes (excipientes) que pueden ser utilizados, teniendo en cuenta las propiedades físicas, químicas y su influencia en la compatibilidad, solubilidad o estabilidad del sistema.

Adicionalmente, durante la pre formulación se determina como labor de rutina, la susceptibilidad de los ingredientes activos a la oxidación y la hidrólisis las cuales son las causas más comunes, junto con la fotodegradación de la inestabilidad de los productos farmacéuticos.

Teniendo en cuenta lo anterior, este Despacho concluye que el técnico de nivel medio versado en la materia, a partir de D1, podía fácilmente plantearse la necesidad de desarrollar un producto lo suficientemente estable, como para justificar su

Numero único de radicación: 11001-03-24-000-2013-00078-00
Actora: HELSINN HEALTHCARE S.A.

tiempo de Vida útil. Para el presente caso, el formulador, al determinar que la formulación del ejemplo 13 de D1 no es lo suficientemente estable, se encontraba en capacidad de preguntarse sobre la mejor manera de modificar y mejorar la formulación, preguntándose si la hidrólisis y/o la oxidación son la causa de la inestabilidad de la formulación, una manera de evitar la oxidación en la formulación está dada por la adición de agentes quelantes como el EDTA. {"Formulation and administration techniques to minimize injection pain and tissue damage associated with parenteral products", pág. 409 chelating agents; Fls. 245} ("The theory and Practice on industrial pharmacy", págs. 643 y 784 Chelating agents; Fls. 251 y 254, respectivamente).

De otro lado, la solicitante sostiene que "[e]l Examinador por su parte no ha demostrado por que la persona medianamente versada en la materia emplearla EDTA, solamente argumenta que resultaría obvio sustituir el ácido cítrico por el EDTA en vista del ejemplo 13 de D1, pero este argumento ignora la función del ácido cítrico en dicho ejemplo. (pág. 5 la respuesta al Oficio No. 11264; Fl. 229).

Y agrega, "[e]l Dr. Stella revisa el palonosetrón en los párrafos 10 a 13 de la declaración y concluye en el párrafo 13: "se podría predecir que [el palonosetrón] es muy estable y que no contiene grupos funcionales que normalmente se encuentran asociados a la degradación oxidativa" [...]"(pág. 6 la respuesta al Oficio No. 11264; Fl. 230).

También afirma que "[n]o existía ninguna razón competente para adicionar EDTA, en el memento en el que nadie sospechaba que el palonosetrón era susceptible de degradación, especialmente cuando se encontró que el EDTA degradaba el palonosetrón bajo ciertas condiciones (Ver declaración del Dr. Bonadeo, párrafo 15) [...]"(pág. 1 la respuesta al Oficio No. 11264; Fl. 231).

Por último, menciona que "antes de la presente invención no era conocido que las formulaciones i de palonosetrón sufrían de un problema de estabilidad o que se beneficiarían de la adición de un agente estabilizador[...]" (pág. 7 la respuesta al Oficio No. 11264; Fl. 231).

En relación con los anteriores argumentos, se le aclara a la solicitante que en ninguna parte del Oficio No. 11264 este Despacho menciona la posibilidad de sustituir el ácido cítrico por EDTA (Fls. 216 y 217). Adicionalmente, si bien es cierto que el ácido cítrico puede cumplir funciones como buffer en la formulación de D1, también lo es que el ácido cítrico es ampliamente conocido dentro del campo farmacéutico por sus propiedades como agente quelante ("Formulation and administration techniques to minimize injection pain and tissue damage associated with parenteral products", pág. 409 chelating agents: Fls. 245), es decir, dentro de la formulación

Numero único de radicación: 11001-03-24-000-2013-00078-00
Actora: HELSINN HEALTHCARE S.A.

divulgada en D1 el ácido cítrico cumpliría las dos funciones; tanto de buffer, como agente quelante.

Además, es importante recordar a la solicitante, que en reacciones donde tiene ocurrencia la oxidación del ingrediente activo en el sistema de entrega parenteral, la persona medianamente versada en la materia se encuentra en capacidad de seleccionar el EDTA como agente quelante, el cual puede ser aplicable para cualquier activo que manifieste este tipo de inestabilidad.

Así mismo, para el técnico de nivel medio versado en la materia es obvia la selección de un agente como el EDTA para contrarrestar la auto-oxidación de un ingrediente activo como el palonosetrón.

Ahora bien, en cuanto a la declaración de la doctora Stella (allegada por el solicitante como respuesta al Oficio No. 11264, Fls. 194 a 201) en la que se concluye que la persona medianamente versada en la materia no hubiese adicionado EDTA al no poder predecir la vida de degradación y que el EDTA desestabiliza el palonosetrón en soluciones concentradas, es importante aclarar:

Si bien los detalles de establecer el mecanismo de degradación de un compuesto (en este caso el palonosetrón) es potencialmente de interés académico, su estudio no se utiliza como herramienta de desarrollo por los formuladores en las etapas de desarrollo o pre formulación (Remington, pre formulación, pág. 2235, Fl. 280, propiedades químicas). Una vez que se haya determinado mediante una prueba de rutina previa a la formulación, que el fármaco se degrada por oxidación o hidrólisis, simplemente no hay tiempo o beneficio para determinar el mecanismo exacto de esta degradación, antes de intentar las técnicas de formulación estándar de uso común para evitar la hidrólisis y/o la oxidación y de ese modo estabilizar la droga.

Así mismo, en cuanto a que el EDTA desestabiliza el palonosetrón en soluciones concentradas, tampoco se considera un efecto técnico inesperado porque el técnico de nivel medio versado en la materia conoce que mucha o poca cantidad de un agente quelante o de un ingrediente activo no corresponde siempre a las concentraciones óptimas de estos en una formulación; razón por la cual se encontraría motivado a optimizar la estabilidad del palonosetrón con EDTA dentro de los rangos perfectamente especificados en D1 y D5 en el desarrollo de otras formulaciones de tipo parenteral.

Adicionalmente, D5 ensena el EDTA como un agente quelante ampliamente conocido, el cual se utiliza en formulaciones parenterales en concentraciones del 0.01 al 0.05%, aunque también puede encontrarse en concentraciones del 0.005 al 0.1%. Este rango de concentración divulgado en el estado de la técnica se encuentra dentro del alcance del rango reclamado en

Numero único de radicación: 11001-03-24-000-2013-00078-00
Actora: HELSINN HEALTHCARE S.A.

la reivindicación 2 y en las pruebas experimentales realizadas por el solicitante, tal y como se puede verificar en la figura 2 del folio 199.

En conclusión, las enseñanzas mencionadas junto con las divulgadas en D1, donde ya se conoce la concentración que corresponde a la ventana terapéutica del palonosetrón, la cual se encuentra entre el 0.000001 al 0.1 % y que cubre el rango reclamado en la reivindicación 1, motivarían al técnico de nivel medio versado en la materia a optimizar, dentro de estos rangos, la estabilidad del activo.

De igual manera, la optimización de los valores de palonosetrón en la formulación, no es sorprendente, toda vez que ya se conoce que ser más estable al disminuir su concentración con el fin de evitar o disminuir su auto-oxidación, más aun si dichas concentraciones se encuentran dentro de la ventana terapéutica del activo según lo estipulado en D1.

Finalmente, la solicitante menciona que "[t]eniendo en cuenta los argumentos, el contenido de /os documentos D1 y D5, las declaraciones del Dr. Bonadeo y del Dr. Stella (sic), así como la solución técnica de la presente solicitud se tiene que:

. La anterioridad D1 no resulta relevante para afectar el nivel inventivo de la presente solicitud, per cuanto la persona medianamente versada en la materia no encuentra enseñanzas o sugerencias que lo lleven de manera obvia a la presente invención;

. La anterioridad D5 tampoco resulta relevante por las mismas razones; y

. El documento D5 no corrige las deficiencias de D1 y mucho menos complementa las enseñanzas de dicho documento, que dirigidas hacia otro objetivo y con las particularidades mencionadas, tampoco permitiría derivar de manera obvia la presente invención. Por lo tanto, la combinación de las enseñanzas de D1 y D2 tampoco resulta relevante para la evaluación del nivel inventivo de la presente solicitud."

Al respecto, se le ratifica a la solicitante que la solución de palonosetrón se derive de manera evidente del estado de la técnica porque:

- El EDJA es el agente quelante más comúnmente utilizado en formulaciones parenterales, en concentraciones que cobijan las reclamadas en la reivindicación 2 de la presente solicitud.

- El manitol es un agente que ajusta la tonicidad, también ampliamente conocido en el estado de la técnica y sus ventajas sobre otro agente isotonzante como el Cloruro de Sodio.

Numero único de radicación: 11001-03-24-000-2013-00078-00
Actora: HELSINN HEALTHCARE S.A.

- El sistema Buffer de citrato, es también ampliamente utilizado en el campo farmacéutico más particularmente en formulaciones de tipo parenteral, para regular pH como el reclamado en la actual solicitud.
- Las concentraciones de palonosetrón reclamadas se encuentran dentro del rango de la ventana terapéutica divulgado en D1.
- La velocidad de auto-oxidación se encuentra directamente relacionada con la concentración del activo.

Por lo anterior, el técnico de nivel medio versado en la materia, teniendo la anterior información, desarrollaría una solución de palonosetrón como la reclamada en la solicitud, la cual, no propone ningún avance inesperado a la ciencia presente, ni soluciona un problema persistente en la técnica actual. Por el contrario, todos los principios expuestos son del conocimiento de la persona del oficio normalmente versada en ciencias farmacéuticas y su aplicación resulta obvia, lo que determina que la solicitud carezca de nivel inventivo.

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

[...]”.

Resolución núm. 51949 de 30 de agosto de 2012:

“[...] Argumenta el recurrente que para el análisis del nivel inventivo de la presente invención, “los documentos citados deberían revelar sugerencias y enseñanzas claras para el técnico en la materia que lo lleven a obtenerla. Para este fin el Señor Examinador debe examinar si, de conformidad con dichos documentos (el estado de la (técnica más próximo), una persona versada en la materia habría o no propuesto las características técnicas que distinguen la invención reivindicada y que permiten alcanzar los resultados obtenidos por dicha invención.”

Al respecto resulta preciso reiterar que en este caso se considera que los documentos antecedentes D1 y D5 son los documentos más próximos al estado de la técnica y, por lo mismo, pertinentes para el examen de nivel inventivo de la solicitud estudiada, dado que dan a conocer composiciones parenterales de compuestos antieméticos (palonosetrón, entre otros) que contienen isotonzante, amortiguador, quelante e indican la importancia de mantener la solución (mediante amortiguador) en el pH al cual el activo es más estable.

A continuación, se presenta una tabla que resume las enseñanzas de D1 y D5:

Numero único de radicación: 11001-03-24-000-2013-00078-00
Actora: HELSINN HEALTHCARE S.A.

	Características esenciales	D1	D5
	Reiv. 1		
	Solución	Solución	Solución
	PALONOSETRÓN 0,03 -0,2 mg/ml 0,003 – 0,02%	PALONOSETRÓN 0,00001 - % (Col.12, lin.66)	OTROS ACTIVOS
	PORTADOR:	PORTADOR:	PORTADOR:
Isotonizante	Manitol	Dextrosa	Manitol
Amortiguador	Citrato	Citrato	Citrato
Quelante	EDTA	No menciona	EDTA
pH	pH 4 – 6	pH 3,7	pH al cual es estable

Se observa, entonces, que la diferencia principal de la solución reivindicada con la de D1 es que contiene EDTA. Como se explicó en los conceptos técnicos previos, disminuir el contenido de Palonosetrón (a una proporción muy cercana al límite inferior divulgado en D1), incluir el isotonizante Dextrosa en lugar de Manitol y definir el pH al cual el compuesto es más estable, estaban al alcance de la persona normalmente versada en la materia (no así de la persona del común), considerando las enseñanzas de D1 y de D5. Con respecto a la adición de EDTA, se aclara que el EDTA es bien conocido en la técnica (ver D5) y utilizado ampliamente para estabilizar soluciones inyectables.

Además, dado que el efecto observado es tan solo que las soluciones no presentan pérdida de compuesto activo, ni presentan turbidez, al cabo de 14 días (a 4°C), ni al cabo de 48 horas (a 23°C), puede afirmarse que no hay evidencia de que, por el hecho de incluir EDTA, se haya logrado algún efecto técnico que sea sorprendente para la persona versada en la materia.

De manera que ante la ausencia de algún efecto técnico sorprendente y ante las enseñanzas de D5 según el cual las sustancias más frecuentemente incorporadas en soluciones inyectables, para mantener la estabilidad y ayudar en su administración (ver folios 210 y 211, Tabla 2), son Manitol (Isotonizante), Citrato (Amortiguador) y EDTA (quelante), las cuales están aceptadas previamente por agendas regulatorias del todo el mundo; se puede concluir que el hacer pequeñas modificaciones en contenido de activo, tipo de isotonizante o grado de pH e incorporar EDTA (según enseña D5) a la solución que se da a conocer en D1 estaba al alcance del formulador medianamente conocedor de la materia. Por lo tanto, es una solución obvia para la persona versada y, en consecuencia, no tiene nivel inventivo.

En cuanto se refiere a la manifestación de que el problema técnico planteado en la presente solicitud "es la necesidad de proporcionar una formulación estable de palonosetrón que pueda ser guardada por períodos prolongados. Este problema es el que precisamente soluciona la presente invención toda

vez que proporciona una solución farmacéuticamente estable para prevenir o reducir la náusea,...", se aclara que la forma en que se resuelve el problema técnico planteado que consiste en proporcionar una formulación estable de palonosetrón que pueda ser guardada por periodos prolongados; es decir, mediante una solución que contiene (a) palonosetrón (0,03 a 0,2 mg/ml) y (b) un portador que comprende manitol (isotonizante), citrato (amortiguador), EDTA (quelante) y tiene pH de 4 a 6, estaba al alcance de la persona normalmente versada en la materia, a partir de las enseñanzas previamente reveladas por los documentos D1 y D5. Lo anterior, puesto que D1 da a conocer soluciones inyectables de este tipo de compuestos activos y D5 revela cada uno de los excipientes reivindicados, que no están expresamente mencionados en D1 y enseña, además, que cada uno de ellos tiene un propósito y una función clara. Por lo tanto, es una solución obvia para la persona normalmente versada en la materia y, en consecuencia, no tiene nivel inventivo.

Por lo demás, se reitera que la invención divulgada en la presente solicitud es obvia a la luz de las enseñanzas reveladas por los documentos antecedentes D1 y D5, puesto que ponen al alcance de la persona normalmente versada en la materia:

1) Reducir el rango de concentración de palonosetrón de D1, dado que el rango reivindicado está incluido dentro del rango de D1 y está muy cercano al rango inferior (ver tabla comparativa adjunta), más aún, si se habla observado que una solución más concentrada tenía tendencia a formar turbidez, la primera acción a seguir sería hacer la solución menos concentrada;

2) Emplear "EDTA como agente quelante en vez de ácido cítrico" como se enseña en D1. Se aclara que esta solución no incluye "EDTA como agente quelante en vez de ácido cítrico" sino que, al igual que D1, incluye amortiguador cítrico, porque el ácido cítrico es parte del amortiguador e incluye, además, EDTA como agente quelante;

3) El incluir manitol como agente de tonicidad en lugar de dextrosa, estaba al alcance de la persona normalmente versada, como enseña D5 (pág. 389); y

4) Estabilizar el pH mediante la adición del amortiguador apropiado (cítrico) es obvio para dicha persona versada en la materia. Por lo tanto, es una solución obvia y, en consecuencia, no tiene nivel inventivo.

Con relación a la afirmación de que el antecedente D1 no describe ninguna formulación intravenosa única específica para palonosetrón y se aleja respecto a cada uno de los elementos específicos de la formulación reivindicada, vale precisar que justamente porque D1 no describe alguna formulación intravenosa específica de palonosetrón, se considera que no afecta la novedad de la materia reivindicada con esta solicitud.

Numero único de radicación: 11001-03-24-000-2013-00078-00
Actora: HELSINN HEALTHCARE S.A.

Ahora bien, dado que el ejemplo 13 de D1 menciona el compuesto base y la reivindicación 32 menciona su sal clorhidrato, la persona normalmente versada entiende que es posible preparar soluciones como la del ejemplo 13, con compuestos como el de la reivindicación 32.

Se reitera que D1 afecta el nivel inventivo de la materia actualmente reivindicada no por s solo sino junto con lo enseñado por D5, porque se entiende que la persona versada en la materia tiene a la vista estos dos documentos y tiene además ciertos conocimientos que son comunes dentro de este campo técnico. Y dado que D5 da a conocer cada uno de los excipientes reivindicados, aunque no están expresamente mencionados en D1, enseña que cada uno de ellos tiene un propósito y una función clara. Por lo tanto, es una solución obvia para la persona normalmente versada y, en consecuencia, no tiene nivel inventivo.

En cuanto se refiere al documento antecedente D5 afirma la recurrente que "Los formuladores adicionan EDTA por razones específicas y en ninguna parte del documento D5 se sugiere la adición de EDTA o formulaciones de palonosetrón como las reivindicadas. En realidad D5 demuestra lo contrario, mostrando que una persona medianamente versada en la materia pensaría dos veces antes de adicionar EDTA, ya que éste desestabiliza la formulación a determinadas concentraciones de palonosetrón. De modo que, una persona versada en la materia no se vería motivada a emplear EDTA como agente quelante a partir de las enseñanzas de dicho documento y no hubiese esperado un beneficio del EDTA para el palonosetrón."

Sobre este punto del recurso vale señalar que es tarea rutinaria del formulador versado en la materia el determinar las concentraciones óptimas de cada excipiente, en este caso particular del compuesto actíco (palonosetrón), de isotonzante (manitol), de quelante (EDTA) y del pH al cual el compuesto activo es más estable y, de acuerdo con este, del tipo y cantidad de amortiguador (citrato). Por lo tanto, este es un desarrollo necesario para mantener esta solución estable al cabo de 14 días (a 4°C) 0 de 48 horas (a 23°C), pero no parece ser una mejora sobre las soluciones que se conocen en el estado de la técnica. Por lo tanto, es una solución obvia para la persona normalmente versada en la materia y, en consecuencia, no tiene nivel inventivo.

Finalmente, con referencia a los resultados considera la recurrente que "para obtener la solución específica acá reivindicada, fue necesario plantear hipótesis y efectuar una serie de experimentos, tal y como ocurrid durante el desarrollo de la invención reclamada. En efecto, vale la pena resaltar que la solución reivindicada es el resultado de un estudio cuidadoso y amplio de una serie de factores y condiciones que en primer lugar no pueden ser obviamente derivados a partir de los documentos D1 y D5 y que en segundo lugar, permiten la

Numero único de radicación: 11001-03-24-000-2013-00078-00
Actora: HELSINN HEALTHCARE S.A.

obtención de una solución farmacéuticamente estable para prevenir o reducir la némesis..."

Al respecto se reitera que es cierto que la solución inyectable es resultado de un estudio cuidadoso de varios factores. Y dicho estudio consistió en preparar una serie de lotes modificando un factor y manteniendo constantes otros para definir, finalmente, cuál de estos lotes era más estable al cabo de 14 días o de 48 horas. Y para hacer tal estudio no se requiere de actividad inventiva alguna, sino tan solo de seguir el protocolo normal de ensayo-error, considerando los elementos que ya se habían dado a conocer en D1 y D5. Como se explicó, no hay evidencia de que la composición presente algún efecto mejorado respecto a las del estado de la técnica, sino que se trata de una composición alternativa que, de la misma manera que las composiciones ya conocidas, ayuda a prevenir o reducir la némesis. Por lo tanto, es una solución obvia para la persona normalmente versada en la materia, a partir de las enseñanzas del estado de la técnica.

Por lo anteriormente expuesto, se reitera que el objeto de la solicitud en estudio no cumple con los requisitos de patentabilidad legalmente previstos, específicamente el de nivel inventivo y en consecuencia, no se halla mérito para revocar la decisión impugnada. [...]"

V.II.3.- La normativa aplicable

El Tribunal, en la Interpretación Prejudicial solicitada por esta Corporación consideró que para el caso *sub examine* era viable la interpretación de los artículos 14 y 18 de la Decisión 486 "[...] por ser pertinentes [...]".

Así las cosas, el texto de las normas aludidas es el siguiente:

"[...] Decisión 486

Artículo 14.- 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.

[...]

Numero único de radicación: 11001-03-24-000-2013-00078-00
Actora: HELSINN HEALTHCARE S.A.

Artículo 18.- *Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica [...]*”.

V.II.4.- Análisis del caso concreto

El requisito de nivel inventivo

En el régimen de propiedad industrial de la Comunidad Andina, se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica (Decisión 486, artículo 18).

Respecto del requisito del nivel inventivo, el Tribunal, en la Interpretación Prejudicial, rendida en el caso bajo examen, mencionó:

"[...] Este requisito, previsto por el artículo 18 de la Decisión 486, que exige que la invención tenga nivel inventivo, presupone que la misma represente un salto cualitativo en relación con la técnica existente y, además de no ser obvia para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica, debe ser siempre el resultado de una actividad creativa del hombre, lo que no impide que se alcance la regla técnica propuesta utilizando procedimientos o métodos comunes o ya conocidos en el área técnica correspondiente, aunque tampoco debe constituir el resultado de derivaciones evidentes o elementales de lo ya existente para un experto medio en esa materia técnica [...]".

En el caso *sub examine*, atendiendo a que la parte demandada negó la solicitud de patente de invención argumentando que no cumplía con el requisito de nivel inventivo, la Sala procederá a estudiar el cumplimiento de este requisito, para lo cual, en primer lugar, hará referencia a los argumentos expuestos por la SIC; en segundo lugar, analizará los argumentos de la actora y, en tercer lugar, procederá a apreciar y valorar las pruebas aportadas por las partes, de conformidad con las reglas de la sana crítica y en los términos del artículo 176 de la Ley 1564 de 12 de julio de 2012⁵, aplicando para ello las reglas de la lógica y la certeza que sobre determinados hechos se requiere para efectos de decidir lo que en derecho corresponda.

En este sentido, es necesario precisar que, de acuerdo con los antecedentes administrativos de los actos acusados, el problema técnico planteado en la solicitud consiste en la necesidad de proporcionar una formulación estable de palonosetrón que pueda ser guardada por periodos prolongados. Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona una composición que comprende palonosetrón, manitol, un amortiguador citrato a un pH de 4 a 6 y un agente quelante tal como EDTA.

La parte demandada señaló que la invención cuestionada, en sus reivindicaciones 1 a 6, se encontraba afectada de nivel inventivo, por

⁵ "Por la cual se expide el Código General del Proceso y se dictan otras disposiciones", en adelante CGP.

cuanto para un experto medio en la materia la solución que contiene palonosetrón (0.03 a 0.2 mg/ml), EDTA (quelante) y que tiene un pH 4 a 6, se deriva de manera evidente del estado de la técnica, particularmente, de los documentos D1 y D5, pues los conocimientos integrantes del estado del arte, anteriores a la fecha de la prioridad invocada, conducen de manera obvia a la invención propuesta.

Asimismo, indicó que no es cierto que la solución para inyección reivindicada sea una combinación de ingredientes a partir de numerosas alternativas que estaban disponibles, porque D1 enseña claramente una formulación para inyección que contiene palonosetrón, tal como se aclara en la descripción de esa solicitud; y que, conforme se explica en dicha enseñanza, es una formulación representativa de una formulación intravenosa que contiene un compuesto de fórmula I, compuesto éste en el que está incluido el palonosetrón, como entiende una persona versada y que contiene, además, isotonizante y ácido cítrico.

Teniendo en cuenta lo anterior, concluyó que la persona versada enfrentada a la necesidad de proporcionar una composición inyectable de palonosetrón, para reducir la emesis causada por radio y quimioterapia, estable, alternativa a las conocidas previamente, incluirá en ella el estabilizante EDTA, logrando de esta forma la composición inyectable reivindicada, razón por la cual se considera obvia y, en consecuencia, carente de altura inventiva.

La parte actora, en su escrito de demanda, adujo que, a su juicio, la solicitud cumple con el requisito de nivel inventivo comoquiera que, para un experto medio no resultaría obvio ni evidente la obtención de la presente invención, a partir de las enseñanzas contenidas en el estado de la técnica, toda vez que si bien es cierto la invención deber ser el resultado de una actividad creativa del hombre, también lo es que ello no significa que no puedan usarse procedimientos o etapas generales de métodos comunes o ya conocidos en el área técnica correspondiente, como es el caso de proporcionar una formulación estable de palonosetrón que pueda ser guardada por períodos prolongados, proporcionando así una solución farmacéuticamente estable para prevenir o reducir la emesis. En ese sentido, argumentó que:

.- Los documentos D1 y D5 revelan una solución para inyección que comprende palonosetrón clorhidrato, un portador farmacéuticamente aceptable (dextrosa monohidrato), un agente quelante (ácido cítrico monohidrato) y una enseñanza de las formulaciones para administración parental que utilizan agentes quelantes como el EDTA;

.- A pesar de lo anterior, lo importante a tener en cuenta es si un inventor practicó y confirmó realmente el efecto de una invención de manera suficiente para reconocerla como tal y/o si a partir de la información técnica revelada en los documentos más cercanos del

estado del arte es posible obtener fácilmente la materia de invención objeto de estudio;

.- Si bien es cierto la invención deber ser el resultado de una actividad creativa del hombre, también lo es que ello no significa que no puedan usarse procedimientos o etapas generales de métodos comunes o ya conocidos en el área técnica correspondiente, como es el caso de proporcionar una formulación estable de palonosetrón que pueda ser guardada por períodos prolongados, proporcionando así una solución farmacéuticamente estable para prevenir o reducir la emesis;

.- La conclusión del examinador, respecto a la obviedad y falta de nivel inventivo de la invención de la sociedad solicitante, es contraria a la evidencia fáctica y técnica debido a que asume que la solución farmacéuticamente estable para producir o reducir la emesis se deriva de ensayos rutinarios de una persona versada en la materia, de acuerdo con las enseñanzas generales de D1 y D5, sin tener en cuenta que el inventor tuvo que escoger y ensayar: i) palonosetrón como ingrediente activo de la solución, a partir de todos los posibles compuestos de formula I divulgados en D1; ii) emplear específicamente la sal de clorhidrato de dichos compuestos; iii) un pH de 4 a 6; iv) 0,03 a 0.2 mg/ml de palonosetrón en una solución; v) seleccionar el EDTA entre el gran número de agentes estabilizadores y estrategias disponibles para el

formulador experimentado; y vi) emplear como portador farmacéuticamente aceptable manitol, un amortiguador de citrato y EDTA en el gran número de agentes estabilizadores disponibles;

.- No es suficiente saber que durante la pre formulación se determina la susceptibilidad de los ingredientes activos a la oxidación y la hidrólisis, las cuales son las causas más comunes, junto con la foto degradación de la inestabilidad de los productos farmacéuticos, debido a que aún es necesario ensayar y escoger las condiciones a ser empleadas para dicho fin; y que, por lo tanto, es el investigador mediante su trabajo en el laboratorio, quien establece las condiciones para la obtención de soluciones estables de un ingrediente activo determinado, las que, a su juicio, no eran predecibles ni conocidas con anterioridad; y

.- La solución farmacéuticamente estable para prevenir o reducir la emesis reivindicada, sí representa un adelanto tecnológico, toda vez que es fruto de un trabajo de laboratorio y experimentación y representa una mejora en el producto final, por lo que la presente solicitud sí tiene nivel inventivo.

Precisado lo anterior, la Sala considera que le corresponde a la parte actora demostrar que la solicitud de patente de invención cumplía con los requisitos previstos en la normativa comunitaria andina, es decir, que tenía nivel inventivo y, en ese sentido, demostrar, por un

lado, que el análisis de la parte demandada no se ajustó a derecho y, por el otro, que los actos acusados se encuentran incursos en las causales de nulidad invocadas en la demanda.

Así las cosas, para la Sala, la demandante tiene la carga de demostrar el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad; sin embargo, se advierte que esta carga consiste en demostrar que las consideraciones técnicas o jurídicas de la SIC no fueron correctas, es decir, que la parte demandada, por medio de los actos acusados, no logró desvirtuar la novedad, el nivel inventivo o la aplicación industrial de la solicitud.

Ello, por cuanto de conformidad con la jurisprudencia del Tribunal, es la entidad demandada, quien durante el trámite administrativo tenía la carga de desvirtuar los requisitos de patentabilidad que, para el caso *sub examine*, debía demostrar que la solicitud de patente carecía de nivel inventivo:

*"[...] c) El examinador al efectuar el análisis debe evitar cualquier tipo de subjetividad y no basarse en sus propias apreciaciones personales. **En tal sentido, el examinador tiene la carga de probar que la invención carece de nivel inventivo**, considerando las diferencias entre la invención definida por las reivindicaciones y el estado de la técnica más cercano [...]"⁶. (Destacado fuera del texto)*

En este orden de ideas y teniendo en cuenta que los actos acusados gozan de presunción de legalidad, no es la SIC la que debe

⁶ Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina. Proceso 37-IP-2021 de 9 de marzo de 2022.



Numero único de radicación: 11001-03-24-000-2013-00078-00
Actora: HELSINN HEALTHCARE S.A.

demostrar en esta instancia que la invención solicitada no cumplió los requisitos previstos en la normativa comunitaria andina, lo cual se determinó en los actos acusados.

Ahora, la Sala aclara que tampoco le correspondía a la actora probar como tal el nivel inventivo de su solicitud, puesto que esto implicaría que la parte demandante debe comparar su solicitud con todo el estado del arte, lo cual no es posible.

Por el contrario, la Sala considera que lo que debe probar la parte demandante, como se señaló anteriormente, es que las consideraciones técnicas o jurídicas sustento de la negación no fueron correctas y, en ese sentido, que la SIC no cumplió con su carga probatoria dentro del trámite administrativo de desvirtuar los requisitos de patentabilidad.

En consecuencia, la actora no debe probar como tal el nivel inventivo de su solicitud, sino que su carga recae en demostrar que las anterioridades citadas por el examinador, por un lado, no divulgan todas las características técnicas reivindicadas en la solicitud -en caso que esté en discusión la novedad-, o que no sugieren, de manera obvia para una persona medianamente versada en la materia, las características técnicas reivindicadas como solución al problema técnico objetivo planteado -en caso que esté en discusión el nivel inventivo-.

Numero único de radicación: 11001-03-24-000-2013-00078-00
Actora: HELSINN HEALTHCARE S.A.

En efecto, esta Sección, en jurisprudencia reiterada⁷, ha considerado que le corresponde al solicitante demostrar el cumplimiento de los requisitos sustanciales de patentabilidad de un producto o de un proceso cuando la entidad competente ha proferido una decisión desfavorable a sus intereses, particularmente, porque las solicitudes de patente involucran reglas técnicas cuyo conocimiento se atribuye a expertos medios en la materia de la patente de invención.

Al respecto, cabe señalar que esta Sección⁸, al estudiar si una solicitud de patente cumplía con los requisitos previstos en la normativa comunitaria andina, señaló lo siguiente:

*"[...] Pues bien, tal y como se muestran las cosas, **le correspondía a la sociedad actora demostrar en este juicio, que la solicitud para patentar hidrato novedoso de sal de ácido maléico de 5-[4-2(n-metil-(2-piridil) amino) etox]benci]tiazolidin-2-4-diona, cumple con los requisitos de novedad y nivel inventivo, a pesar de que existen las publicaciones del estado del arte ya aludidas [...].***

*Además, **tratándose de la discusión sobre la legalidad de un acto administrativo, se debe tener en cuenta que este se presume legal, de suerte que su presunción solo puede ser desvirtuada cuando el actor prueba que alguno o algunos de los elementos esenciales del acto se encuentran incursos en un vicio invalidante [...].***
(Destacado fuera del texto)

En otra oportunidad, esta Sección⁹ sostuvo que la allí demandante, por ser la solicitante de la patente, era quien tenía la carga procesal

⁷ Consejo de Estado, Sala de lo Contencioso Administrativo, Sección Primera; sentencias de: 15 de octubre de 2009, C.P. Rafael E. Ostau de Lafont Pianeta, núm. único de radicación 11001-03-24-000-2002-00096-01; 22 de mayo de 2014, C.P. Guillermo Vargas Ayala, núm. único de radicación 11001-03-24-000-2005-00164-01; y 19 de noviembre de 2018, C.P. Roberto Augusto Serrato Valdés, núm. único de radicación 11001-03-24-000-2006-00257-00.

⁸ Consejo de Estado, Sala de lo Contencioso Administrativo, Sección Primera; sentencia de 22 de mayo de 2014, C.P. Guillermo Vargas Ayala, núm. único de radicación 11001-03-24-000-2005-00164-01.

de desvirtuar que las anterioridades citadas por la SIC restaban novedad y altura inventiva a su solicitud, por lo que reiteró el principio *onus probandi incumbit actori*. En efecto, indicó:

*"[...] El artículo 174 del Código de Procedimiento Civil, aplicable a esta materia por remisión expresa del artículo 168 CCA dispone que «toda decisión debe fundarse en las pruebas regular y oportunamente allegadas al proceso.» Cada parte tiene la carga de probar sus afirmaciones, con las excepciones establecidas en la ley. Así se aplica desde el Derecho Romano, conforme a los aforismos «onus probandi incumbit actori» o sea que al demandante le incumbe el deber de probar los hechos en que funda su acción, y «reus in excipiendo fit actor», es decir que el demandado cuando excepciona o se defiende se convierte en demandante para el efecto de tener que probar los hechos en que funda su defensa. En el ordenamiento colombiano esta regla está contemplada para el Derecho Privado en el artículo 1757 del Código Civil, a cuyo tenor, «incumbe probar las obligaciones o su extinción al que alega aquellas o ésta» y para los procesos en el **artículo 177 del Código de Procedimiento Civil, que dispone que «incumbe a las partes probar el supuesto de hecho de las normas que consagran el efecto jurídico que ellas persiguen.»***

Acerca de la actividad de probar, uno de los grandes inspiradores del Derecho Procesal Civil ha escrito: «Probar indica una actividad del espíritu dirigida a la verificación de un juicio. Lo que se prueba es una afirmación; cuando se habla de probar un hecho, ocurre así por el acostumbrado cambio entre la afirmación y el hecho afirmado. Como los medios para la verificación son las razones, esta actividad se resuelve en la aportación de razones. Prueba, como sustantivo de probar, es, pues, el procedimiento dirigido a tal verificación. Pero las razones no pueden estar montadas en el aire; en efecto, el raciocinio no actúa sino partiendo de un dato sensible, que constituye el fundamento de la razón. En lenguaje figurado, también estos fundamentos se llaman pruebas; en este segundo significado, prueba no es un procedimiento, sino un quid sensible en cuanto sirve para fundamentar una razón».

Síguese de lo expuesto que contra lo que esta afirma, la solicitante tenía la carga procesal de desvirtuar que las anterioridades citadas por la SIC restaban novedad y altura inventiva a su solicitud. Si quería obtener el privilegio, debía probar que su invención tenía elementos y características novedosos que la hacían

⁹ Consejo de Estado, Sala de lo Contencioso Administrativo, Sección Primera; sentencia de 21 de febrero de 2008, C.P. Camilo Arciniegas Andrade, núm. único de radicación: 11001-03-24-000-2002-00324-01.

patentable. Se advierte que no solicitó la práctica de pruebas, i.e. un dictamen pericial, pudiendo hacerlo. No es dable que en esta instancia alegue a su favor la consecuencia resultante de no haber cumplido con su carga procesal. Se reitera que no basta con afirmar un hecho, puesto que el actor tiene la carga procesal de demostrarlo, lo que no ocurrió en el sub iudice [...]".
(Destacado fuera del texto).

En este contexto, la Sala considera que en el caso *sub examine*, la actora es quien debe demostrar, en esta instancia, que las divulgaciones previas, referidas por la entidad demandada como anterioridades, no afectaban el requisito de nivel inventivo exigido por la normativa comunitaria andina, como se indicó en los actos acusados.

Así las cosas, teniendo en cuenta que se debía determinar si, para un experto medio en la materia, la solicitud de patente se derivaba de las anterioridades citadas por la SIC, es necesario que exista en el expediente material probatorio técnico o científico que soporte las afirmaciones de la demanda, en la medida en que el juez no tiene los conocimientos técnicos ni científicos para poder llegar a la conclusión pretendida por la parte demandante.

Es por ello que la Sala pone de presente que el dictamen pericial es un medio de prueba procedente para verificar hechos que interesen al proceso y que requieran especiales conocimientos técnicos, científicos o artísticos, sin que ello implique que sea el único medio de prueba para demostrar los supuestos pretendidos.

Sobre el particular, la Sala advierte que la actora, en la demanda, únicamente aportó con la demanda el expediente administrativo, por lo que se considera que no existe prueba técnica que ofrezca certeza sobre si las consideraciones de la parte demandada, respecto de la carencia de nivel inventivo, fueron erradas.

Al respecto, la Sala destaca que si bien es cierto que en el expediente administrativo obraban las declaraciones del inventor **DANIELE BONADEO** y el doctor **VALENTINO J. STELLA**, también lo es que éstas fueron desvirtuadas y tenidas en cuenta por parte de la SIC, para la expedición de los actos administrativos acusados, como se advierte a continuación:

.- Resolución núm. 79331 de octubre de 2011:

"[...]

6.4. Sobre la respuesta de la solicitante

[...]

Por otra parte, la solicitante afirma que;

[...]

De igual manera, al observar la descripción de la materia reivindicada, la solicitante compara el efecto sobre la estabilidad del palonosetrón con respecto al uso de un agente isotonzante como el cloruro de sodio versus el manitol, concluyendo que la estabilidad era superior con el manitol. Sin embargo, como se ha demostrado, págs. 9 y 10 de esta Resolución, ya era conocido que el manitol y la dextrosa presentan ventajas sobre el cloruro de sodio frente a la estabilidad en las formulaciones. Así mismo, teniendo en cuenta que D1 utilizaba dextrosa como agente de ajuste de tonicidad, en la práctica el técnico de nivel medio versado en la materia rutinariamente realizarla ensayos (como el realizado en la descripción del manitol versus cloruro de sodio) para determinar con cual se obtiene un mayor grado de estabilidad.

Numero único de radicación: 11001-03-24-000-2013-00078-00
Actora: HELSINN HEALTHCARE S.A.

En este orden de ideas, si de estos ensayos se concluye que el manitol genera formulaciones más estables de palonosetrón versus las que contienen dextrosa, el formulador, naturalmente seleccionaría el manitol para la formulación fina.

Además, ni en la descripción, ni en la declaración de la Dra. Stella (allegada por el solicitante como respuesta al Oficio No. 11264, Fls. 194 a 201) se demuestra una ventaja técnica asociada a cambiar la dextrosa de D1 por el manitol utilizado en las soluciones de palonosetrón reclamadas.

Por otra parte en cuanto a que el arte previo no enseñaba la inestabilidad del palonosetrón, esta Oficina advierte a la solicitante que aunque no se especifique en D1 este problema, es del conocimiento común que para, el desarrollo de cualquier tipo de formulación en el campo farmacéutico, específicamente en la etapa de pre formulación, la persona versada en la materia (en este caso el formulador), debe conocer las características tanto físicas como químicas de los ingredientes activos antes de incorporarlos en una formulación específica. Con base en este conocimiento, el formulador puede escoger otros ingredientes (excipientes) que pueden ser utilizados, teniendo en cuenta las propiedades físicas, químicas y su influencia en la compatibilidad, solubilidad o estabilidad del sistema.

Adicionalmente, durante la pre formulación se determina, como labor de rutina, la susceptibilidad de los ingredientes activos a la oxidación y la hidrólisis las cuales son las causas más comunes, junto con la fotodegradación de la inestabilidad de los productos farmacéuticos.

Teniendo en cuenta lo anterior, este Despacho concluye que el técnico de nivel medio versado en la materia, a partir de D1, podía fácilmente plantearse la necesidad de desarrollar un producto lo suficientemente estable, como para justificar su tiempo de Vida útil. Para el presente caso, el formulador, al determinar que la formulación del ejemplo 13 de D1 no es lo suficientemente estable, se encontraba en capacidad de preguntarse sobre la mejor manera de modificar y mejorar la formulación, preguntándose si la hidrólisis y/o la oxidación son la causa de la inestabilidad de la formulación, Una manera de evitar la oxidación en la formulación, está dada por la adición de agentes quelantes como el EDTA. {"Formulation and administration techniques to minimize injection pain and tissue damage associated with parenteral products", pág. 409 chelating agents; Fls. 245} ("The theory and Practice on industrial pharmacy", págs. 643 y 784 Chelating agents; Fls. 251 y 254, respectivamente).

De otro lado, la solicitante sostiene que "[e]l Examinador por su parte no ha demostrado por que la persona medianamente versada en la materia emplearla EDTA, solamente argumenta que resultaría obvio sustituir el ácido cítrico por el EDTA en

Numero único de radicación: 11001-03-24-000-2013-00078-00
Actora: HELSINN HEALTHCARE S.A.

vista del ejemplo 13 de D1, pero este argumento ignora la función del ácido cítrico en dicho ejemplo. (pág. 5 la respuesta al Oficio No. 11264; Fl. 229).

Y agrega, "[e]l Dr. Stella revisa el palonosetrón en los párrafos 10 a 13 de la declaración y concluye en el párrafo 13: "se podría predecir que [el palonosetrón] es muy estable y que no contiene grupos funcionales que normalmente se encuentran asociados a la degradación oxidativa" [...] (pág. 6 la respuesta al Oficio No. 11264; Fl. 230).

También afirma que "[n]o existía ninguna razón competente para adicionar EDTA, en el memento en el que nadie sospechaba que el palonosetrón era susceptible de degradación, especialmente cuando se encontró que el EDTA degradaba el palonosetrón bajo ciertas condiciones (Ver declaración del Dr. Bonadeo, párrafo 15) [...] (pág. 1 la respuesta al Oficio No. 11264; Fl. 231).

Por último, menciona que "antes de la presente invención no era conocido que las formulaciones i de palonosetrón sufrían de un problema de estabilidad o que se beneficiarían de la adición de un agente estabilizador[...] (pág. 7 la respuesta al Oficio No. 11264; Fl. 231).

En relación con los anteriores argumentos, se le aclara a la solicitante que en ninguna parte del Oficio No. 11264 este Despacho menciona la posibilidad de sustituir el ácido cítrico por EDTA (Fls. 216 y 217). Adicionalmente, si bien es cierto que el ácido cítrico puede cumplir funciones como buffer en la formulación de D1, también lo es que el ácido cítrico es ampliamente conocido dentro del campo farmacéutico por sus propiedades como agente quelante ("Formulation and administration techniques to minimize injection pain and tissue damage associated with parenteral products", pág. 409 chelating agents: Fls. 245), es decir, dentro de la formulación divulgada en D1 el ácido cítrico cumpliría las dos funciones; tanto de buffer, como agente quelante.

Además, es importante recordar a la solicitante, que en reacciones donde tiene ocurrencia la oxidación del ingrediente activo en el sistema de entrega parenteral, la persona medianamente versada en la materia se encuentra en capacidad de seleccionar el EDTA como agente quelante, el cual puede ser aplicable para cualquier activo que manifieste este tipo de inestabilidad.

Así mismo, para el técnico de nivel medio versado en la materia es obvia la selección de un agente como el EDTA para contrarrestar la auto-oxidación de un ingrediente activo como el palonosetrón.

Numero único de radicación: 11001-03-24-000-2013-00078-00
Actora: HELSINN HEALTHCARE S.A.

Ahora bien, en cuanto a la declaración de la doctora Stella (allegada por el solicitante como respuesta al Oficio No. 11264, Fls. 194 a 201) en la que se concluye que la persona medianamente versada en la materia no hubiese adicionado EDTA al no poder predecir la vida de degradación y que el EDTA desestabiliza el palonosetrón en soluciones concentradas, es importante aclarar:

Si bien los detalles de establecer el mecanismo de degradación de un compuesto (en este caso el palonosetrón) es potencialmente de interés académico, su estudio no se utiliza como herramienta de desarrollo por los formuladores en las etapas de desarrollo o pre formulación (Remington, pre formulación, pág. 2235, Fl. 280, propiedades químicas). Una vez que se haya determinado mediante una prueba de rutina previa a la formulación, que el fármaco se degrada por oxidación o hidrólisis, simplemente no hay tiempo o beneficio para determinar el mecanismo exacto de esta degradación, antes de intentar las técnicas de formulación estándar de uso común para evitar la hidrólisis y/o la oxidación y de ese modo estabilizar la droga.

Así mismo, en cuanto a que el EDTA desestabiliza el palonosetrón en soluciones concentradas, tampoco se considera un efecto técnico inesperado porque el técnico de nivel medio versado en la materia conoce que mucha o poca cantidad de un agente quelante o de un ingrediente activo no corresponde siempre a las concentraciones óptimas de estos en una formulación; razón por la cual se encontraría motivado a optimizar la estabilidad del palonosetrón con EDTA dentro de los rangos perfectamente especificados en D1 y D5 en el desarrollo de otras formulaciones de tipo parenteral.

Adicionalmente, D5 ensena el EDTA como un agente quelante ampliamente conocido, el cual se utiliza en formulaciones parenterales en concentraciones del 0.01 al 0.05%, aunque también puede encontrarse en concentraciones del 0.005 al 0.1%. Este rango de concentración divulgado en el estado de la técnica se encuentra dentro del alcance del rango reclamado en la reivindicación 2 y en las pruebas experimentales realizadas por el solicitante, tal y como se puede verificar en la figura 2 del folio 199.

En conclusión, las enseñanzas mencionadas junto con las divulgadas en D1, donde ya se conoce la concentración que corresponde a la ventana terapéutica del palonosetrón, la cual se encuentra entre el 0.000001 al 0.1 % y que cubre el rango reclamado en la reivindicación 1, motivarían al técnico de nivel medio versado en la materia a optimizar, dentro de estos rangos, la estabilidad del activo.

Numero único de radicación: 11001-03-24-000-2013-00078-00
Actora: HELSINN HEALTHCARE S.A.

De igual manera, la optimización de los valores de palonosetrón en la formulación, no es sorprendente, toda vez que ya se conoce que ser más estable al disminuir su concentración con el fin de evitar o disminuir su auto-oxidación, más aun si dichas concentraciones se encuentran dentro de la ventana terapéutica del activo según lo estipulado en D1.

Finalmente, la solicitante menciona que "[t]eniendo en cuenta los argumentos, el contenido de /os documentos D1 y D5, las declaraciones del Dr. Bonadeo y del Dr. Stella (sic), así como la solución técnica de la presente solicitud se tiene que:

. La anterioridad D1 no resulta relevante para afectar el nivel inventivo de la presente solicitud, per cuanto la persona medianamente versada en la materia no encuentra enseñanzas o sugerencias que lo lleven de manera obvia a la presente invención;

. La anterioridad D5 tampoco resulta relevante por las mismas razones; y

. El documento D5 no corrige las deficiencias de D1 y mucho menos complementa las enseñanzas de dicho documento, que dirigidas hacia otro objetivo y con las particularidades mencionadas, tampoco permitiría derivar de manera obvia la presente invención. Por lo tanto, la combinación de las enseñanzas de D1 y D2 tampoco resulta relevante para la evaluación del nivel inventivo de la presente solicitud."

Al respecto, se le ratifica a la solicitante que la solución de palonosetrón se derive de manera evidente del estado de la técnica porque:

- El EDJA es el agente quelante más comúnmente utilizado en formulaciones parenterales, en concentraciones que cobijan las reclamadas en la reivindicación 2 de la presente solicitud.

- El manitol es un agente que ajusta la tonicidad, también ampliamente conocido en el estado de la técnica y sus ventajas sobre otro agente isotonizante como el Cloruro de Sodio.

- El sistema Buffer de citrato, es también ampliamente utilizado en el campo farmacéutico más particularmente en formulaciones de tipo parenteral, para regular pH como el reclamado en la actual solicitud.

- Las concentraciones de palonosetrón reclamadas se encuentran dentro del rango de la ventana terapéutica divulgado en D1.

Numero único de radicación: 11001-03-24-000-2013-00078-00
Actora: HELSINN HEALTHCARE S.A.

- La velocidad de auto-oxidación se encuentra directamente relacionada con la concentración del activo.

Por lo anterior, el técnico de nivel medio versado en la materia, teniendo la anterior información, desarrollaría una solución de palonosetrón como la reclamada en la solicitud, la cual, no propone ningún avance inesperado a la ciencia presente, ni soluciona un problema persistente en la técnica actual. Por el contrario, todos los principios expuestos son del conocimiento de la persona del oficio normalmente versada en ciencias farmacéuticas y su aplicación resulta obvia, lo que determina que la solicitud carezca de nivel inventivo. [...]”. (Destacado fuera de texto).

Así las cosas, la Sala considera que dichas declaraciones pertenecen a los antecedentes administrativos que dieron lugar a la expedición de los actos acusados, los cuales, se insiste, gozan de presunción de legalidad, sin que en el presente proceso obre algún dictamen pericial o prueba técnica que ofrezca certeza sobre si las consideraciones de la parte demandada, respecto de la carencia de nivel inventivo, fueron erradas.

Además, la Sala le pone de presente a la actora que el dictamen pericial que había aportado con la reforma de la demanda no pudo ser tenido en cuenta, comoquiera que dicha reforma fue rechazada por ser presentada de manera extemporánea, mediante auto de 6 de marzo de 2014, conforme consta a folios 315 a 317 del cuaderno físico núm. 2.

De conformidad con lo anterior, en el expediente solo obran afirmaciones referidas al presunto nivel inventivo de la solicitud de patente y del proceso para llegar a la misma, sin que exista ningún

elemento de juicio que lleve al convencimiento de la Sala de que, en el caso *sub examine*, la solicitud de patente no se deriva de las divulgaciones previas citadas por la SIC y, en ese sentido, que la solución al problema técnico planteado no es evidente para una persona medianamente versada en la materia.

En ese orden de ideas, la Sala observa que al no existir material probatorio en el expediente del proceso de la referencia se desconoció la obligación prevista en el artículo 167 del Código General del Proceso, en virtud del cual "[...] *incumbe a las partes probar el supuesto de hecho de las normas que consagran el efecto jurídico que ellas persiguen* [...]" y, por lo tanto, la parte actora debe asumir las consecuencias propias de su inactividad probatoria.

Así las cosas, la sociedad **HELSINN HEALTHCARE S.A.** no allegó al proceso los medios de prueba necesarios y, en consecuencia, no demostró que la SIC hubiere incurrido en alguna irregularidad al concluir que la solicitud de patente no cumplía con el requisito de nivel inventivo y decidir su negación, ni que los actos acusados se encontraran incursos en algún vicio de nulidad.

Por lo tanto, al no haberse acreditado técnica o científicamente en este proceso que las consideraciones técnicas de la entidad demandada, fundamento de la negación de la solicitud de patente, fueron incorrectas en el análisis de nivel inventivo del



Numero único de radicación: 11001-03-24-000-2013-00078-00
Actora: HELSINN HEALTHCARE S.A.

procedimiento solicitado, dicha alegación se tendrá como no demostrada.

En conclusión, la Sala considera que no se violaron las normas invocadas como vulneradas por la sociedad demandante, razón suficiente para que se mantenga incólume la presunción de legalidad que ampara a los actos administrativos acusados.

En mérito de lo expuesto, el Consejo de Estado, Sala de lo Contencioso Administrativo, Sección Primera, administrando justicia en nombre de la República y por autoridad de la Ley,

F A L L A:

PRIMERO: DENEGAR las pretensiones de la demanda, por las razones expuestas en la parte motiva de esta providencia.

SEGUNDO: ENVIAR copia de la providencia al Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, de conformidad con lo establecido en el artículo 128 de la Decisión 500 de la Comisión de la Comunidad Andina.

TERCERO: En firme esta providencia archivar el expediente, previas las anotaciones de rigor.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE,



Numero único de radicación: 11001-03-24-000-2013-00078-00
Actora: HELSINN HEALTHCARE S.A.

Se deja constancia de que la anterior providencia fue leída, discutida y aprobada por la Sala en la sesión del día 5 de junio de 2025.

NUBIA MARGOTH PEÑA GARZÓN
Presidenta

OSWALDO GIRALDO LÓPEZ
Aclara voto

GERMÁN EDUARDO OSORIO CIFUENTES

CONSTANCIA: La presente providencia fue firmada electrónicamente por los integrantes de la Sección Primera en la sede electrónica para la gestión judicial SAMAI. En consecuencia, se garantiza la autenticidad, integridad, conservación y posterior consulta, de conformidad con la ley.