

Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

2522/P

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-012650- -00013-0000

Fecha: 2009-02-10 15:15:55 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 10

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. 03-012.650
Solicitud de patente a nombre de **NOVARTIS AG.**

Yo, JIMENA ESCOBAR URIBE, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 A No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **NOVARTIS AG**, domiciliada en Basilea Suiza solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 14516 notificado por fijación en lista el 14 de noviembre de 2008, relacionado con el concepto técnico de fondo No. 3143, me permito manifestar:

1. Novedad

El señor examinador establece que: *“La presente solicitud de patente solicita en las reivindicaciones 1-4 una composición farmacéutica para una tableta de liberación inmediata que comprende ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6' fluoroanilino)fenilacético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad de (60-90)%; especialmente el 65% comprendiendo entre 50-400 mg del activo.”*

“Al comparar elemento por elemento el objeto de la presente solicitud con el estado de la técnica, esta oficina encuentra que:

El documento D1 divulga compuestos de la formula (I) —incluyendo el de la solicitud— como inhibidores selectivos de ciclooxigenasa-2 (pág. 1-2), establece que se pueden obtener formulaciones farmacéuticas tipo tabletas comprendiendo entre (0,1-75)% del activo junto con excipientes comúnmente conocidos (pág. 19, párrafo 3) e indica que una dosis unitaria para administración oral contiene de 5-500 mg del activo (pág. 20, párrafo 6).

De manera tal que la composición farmacéutica solicitada en las reivindicaciones 1-4, conteniendo 5-400 mg del activo equivalente entre el (60-75)%, se encuentra dentro de las características establecidas por las formulaciones farmacéuticas de D1, por lo que no puede considerarse nueva.”

Sobre este particular, me permito manifestar que el señor examinador objeta la novedad de la solicitud en vista del documento WO 99/11605, que es una solicitud de patente pendiente del mismo solicitante, la cual se encuentra dirigida a los compuestos novedosos *per se* e incluye al compuesto ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenil acético.

En este orden de ideas, es deseo del solicitante señalar que la forma para determinar si un documento afecta la novedad de una materia reclamada, radica en que ésta deba ser derivable directamente e inequívocamente de dicha anterioridad.

Aun más, en el *Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina* documento preparado por la OMPI en el 2004, se indica en la página 66 en el quinto párrafo que: "Un antecedente del estado de la técnica **no puede ser interpretado. Solamente lo que está descrito claramente o lo que es directamente derivable de la divulgación** de dicho antecedente puede ser usado en contra de la novedad de un objeto reivindicado." (El resaltado es mío)

En este sentido, es claro que la invención en estudio es nueva sobre lo mencionado en D1, toda vez que en D1 **no se hace mención clara o se deriva directamente** que se produzcan composiciones de **liberación inmediata para administración de una vez al día** como sí lo hace la presente solicitud. Es más, las composiciones reclamadas en la presente invención se encuentran en un rango limitado entre 60 y 90%.

Con relación a lo anterior, también resulta pertinente dirigir la atención del señor examinador al artículo 16 de la Decisión 486 donde se establece que: "Una invención **se considera nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica**

El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida...."(el resaltado es nuestro).

Si de acuerdo con el espíritu de la norma legal indicada, la invención no se considera como nueva si está **"comprendida"** en el estado de la técnica, dicha norma se está refiriendo, naturalmente, a la **totalidad del invento** y no a alguno o a algunos de los componentes que hacen parte de la nueva solicitud.

En efecto, para que la invención pierda su calidad de novedosa, es claro que ella, TODA ELLA, ha de estar contenida en el *"conjunto de conocimientos existentes que son aplicables al proceso industrial"* como define el estado de la técnica el Tribunal de

justicia del Acuerdo de Cartagena (Proceso No. 6-IP-89, sentencia de 31 de octubre de 1989, publicada en Jurisprudencia del Tribunal de Justicia del Acuerdo de Cartagena, Tomo 11, BID-INTAL, Buenos Aires, 1994, página 60).

Esto se conoce como **NOVEDAD ABSOLUTA**, de conformidad con lo cual para desvirtuar el requisito de novedad de una invención será necesario que lo reivindicado por la invención bajo estudio corresponda de **forma total** con lo revelado en un documento o anterioridad señalada, conclusión a la que se llega después de un análisis exhaustivo mediante una comparación entre el capítulo reivindicatorio de la invención en estudio y la divulgación citada por ese despacho como anterioridad.

Ahora bien, si un determinado elemento, condición o circunstancia de la nueva creación ya hace parte del estado de la técnica no quiere ello decir, desde luego, que la invención deba ser rechazada por carecer del requisito de novedad. No sin razón ha dicho el mencionado Tribunal: *“hay que advertir que toda creación es en cierta forma, producto del estado de la técnica existente, en el sentido de que el inventor ha de tener en cuenta un conjunto de conocimientos técnicos que le permitan crear nuevos procedimientos aplicables a la industria”* (Ibidem, páginas 53 y 54) (El subrayado es nuestro).

Por lo tanto y teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, como mínimo la novedad debe contemplar los siguientes aspectos:

-Que la invención en estudio esté contenida de forma **TOTAL** y **ABSOLUTA** en el documento que se menciona como anterioridad; y

-Que la invención en cuestión puede partir de conocimientos conocidos, caso en el cual habrá que hacer la comparación no de lo conocido sino de lo inédito y novedoso, teniendo que analizarse el **valor agregado** que aporta la invención con sus nuevas características al campo técnico al cual pertenece la solicitud en estudio.

Aplicando lo anterior al caso concreto, para que las razones que aduce ese despacho para desvirtuar la novedad fuesen ciertas, sería forzoso que se demostrara que la invención de mi mandante está comprendida en el estado de la técnica de forma **TOTAL**, lo cual no sucede debido a que D1 no enseña **composiciones de liberación inmediata para dosificación de una vez al día**, que comprenda un compuesto específico o una sal del mismo dentro de un rango tan limitado entre 60 y 90%, la cual no produzca niveles inaceptables ni efectos laterales.

Sumado a lo anterior, el Manual Andino, establece en la página 67, en el acápite 9.4.1 en cuanto a la novedad respecto de expresiones generales y rangos, que:

“Una expresión general no destruye la novedad de un elemento específico que cae dentro de esta expresión, pero un elemento específico sí destruye la novedad de una reivindicación general que lo incluya.” (El resaltado es nuestro).

Así las cosas, aunque el rango de concentración reivindicado para el ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético se superponga con el amplio intervalo de 0.1 a 75% señalado en D1, no hace que el sub-intervalo de concentración tan específico y actualmente reivindicado sea susceptible de derivación directa e inequívoca a partir de lo divulgado en D1. Es más, el sub-intervalo simplificado y limitado que cae dentro del amplio rango, debe ser considerado novedoso, particularmente cuando dicho sub-intervalo es restringido y se encuentra lo suficientemente separado del intervalo preferido revelado en el documento D1. De hecho, el intervalo reivindicado en la solicitud en estudio no es escogido de manera arbitraria a partir del documento D1 sino que es el resultado de una selección deliberada que representa otra invención.

En ese orden de ideas, atentamente nos permitimos dirigir la atención de ese despacho a la página 19, tercer párrafo de D1, donde se expone que el intervalo preferido del ingrediente activo se encuentra entre 1 y 50%, lo cual es el punto central de D1, es decir, en el extremo más bajo del rango de concentración generalmente revelado de entre 1 y 75%. Esto es debido al conocimiento de problemas de compresibilidad de estos compuestos y a los efectos colaterales producidos cuando se aplican dichos compuestos en altas concentraciones.

En contraste con las enseñanzas de D1, el solicitante de la invención en estudio hizo caso omiso a estos problemas y de manera sorprendente encontró que una forma de dosificación en tableta con cantidades entre 60 y 90% de carga del fármaco se podía alcanzar y que el ingrediente activo puede ser aplicado en tales concentraciones tan altas sin la producción de efectos laterales no deseados, en particular, sin un nivel inaceptable de efectos laterales de tipo gástrico, cuando se administra dicha tableta como una formulación de liberación inmediata como ahora se está reclamando.

En resumen, nos permitimos manifestar que el documento D1 no revela una combinación específica de características técnicas como las reclamadas en la actual reivindicación 1 y por lo tanto, la materia objeto de la solicitud en estudio es novedosa sobre las enseñanzas de la anterioridad citada.

2. Nivel inventivo

El señor examinador argumenta en su concepto técnico No. 3143 que: “La presente solicitud de patente solicita en las reivindicación 1 una composición farmacéutica de

liberación inmediata que comprende ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad del (60-90)% en peso.

Como ya se anotó, una composición que contenga entre 60-75% del activo esta afectada por novedad por D1, en consecuencia se evaluará el nivel inventivo de las composiciones que contengan de 76-90% del activo.

El documento del estado de la técnica mas próximo el documento D1 que divulga compuestos de formula (I) -incluyendo el de la solicitud- como inhibidores selectivos de ciclooxigenasa-2 (pág. 1-2), establece que se pueden obtener formulaciones farmacéuticas tipo tabletas comprendiendo entre (0,1-75) % del activo junto con excipientes comúnmente conocidos (pág. 19, párrafo 3) e indica que una dosis unitaria para administración oral contiene de 5-500 mg del activo (pág. 20, párrafo 6).

La diferencia con D1 es que la presente solicitud establece que el activo puede estar en un mayor porcentaje - (76-90)% - en la formulación, lo que no parece conceder un efecto técnico o resultado inesperado al que se podría obtener con otras composiciones que tengan entre 50-400 mg del activo equivalentes al 60-75% de la composición y que se encuentran dentro del alcance de D1; puesto que para un experto en la materia es un ejercicio común adecuar las proporciones o porcentajes (disminuir o aumentar) del activo y excipientes acorde a las necesidades de administración, por lo que se considera que no existe una actividad inventiva.

Así, el problema técnico objetivo planteado en esta solicitud, relacionado con la necesidad de obtener una formulación oral para tabletas de liberación inmediata de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino) fenilacético (inhibidor de ciclooxigenasa-2), que permita un tratamiento con sólo una dosis diaria, como una mejor opción a formulaciones de otros AINES que generan efectos colaterales, principalmente cuando éstos están contraindicados por sus efectos colaterales; ya se había resuelto previamente mediante las formulaciones orales de tabletas divulgadas en D1, y las formulaciones que presenta la solicitud con un mayor porcentaje del activo son una alternativa a las ya conocidas en D1, por lo que se considera que la solicitud no tiene nivel inventivo"

En cuanto a estas afirmaciones, atentamente dirigimos la atención de ese despacho al artículo 18 de la Decisión 486, el cual establece que: "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."

La norma anteriormente citada, lo que quiere indicar es que el nivel inventivo radica en que la invención no resulte obvia para una persona medianamente versada en la materia y que no se derive de manera evidente del estado de la técnica. Resulta entonces claro que lo que exige el legislador es la demostración de la obviedad o que se deriva de manera evidente del estado de la técnica, imponiéndose el deber en cabeza de la administración para que se evidencien estos dos hechos.

En ningún momento es acertado concluir que la presente invención no tiene un efecto técnico inesperado partiendo de la simple comparación de lo revelado en D1, sin entrar a evaluar las ventajas técnicas y los prejuicios superados por la invención en estudio y si las características de alta carga del ingrediente activo en la composición reclamada habría sido evidente para una persona medianamente versada en la materia. ✓

Al respecto, me permito recordarle al señor examinador los presupuestos y reglas de valoración del nivel inventivo. El requisito de nivel inventivo comprende varios aspectos que deben ser considerados al momento de realizar dicho examen sobre una invención. En efecto, es necesario enfatizar que dicho análisis le corresponderá realizarlo a una persona versada en la materia que se presume es *"una persona con formación técnica, que ha hecho un aprendizaje o estudios en el dominio general al que se refiere la invención"*¹.

En este sentido, el examinador como persona versada en la materia con dicha formación técnica debe emplear herramientas que le ayuden a identificar si hay o no altura inventiva en la invención en estudio, para ello, el Manual Andino anteriormente citado, indica que se pueden emplear una serie de indicios para identificar la presencia de este requisito, principalmente en la página 81 en el numeral 10.4 de este Manual, se establece que: *"En la práctica del examen de fondo se puede utilizar una serie de indicios para identificar la existencia de nivel inventivo, tales como:*

- el carácter inesperado del resultado;
- el hecho de haber superado un prejuicio técnico anterior;
- la sorprendente sencillez de la solución propuesta;
- el hecho de haber superado dificultades técnicas reales;
- la originalidad de la solución, que se aparta del camino conocido y abre una vía nueva; y
- el hecho de que la invención responda a una necesidad ya antigua, permanente y aún insatisfecha."

En ese orden de ideas, ese despacho puede notar que la invención en estudio presenta indicios como los anteriormente expuestos, toda vez [que resulta inesperado que se puedan obtener tabletas del ácido 5-metil-2'-(2'-cloro-6'-fluoroanilino) fenilacético en cantidades del 60 al 90%, toda vez que en la técnica anterior se sabía que la familia a la cual pertenece este compuesto presenta escasas propiedades de compresibilidad. Aún más, [la solicitud en estudio supera la dificultad real en la formulación de tabletas con alta carga de este ingrediente activo, que es un problema real, ya que mediante las tabletas de liberación inmediata reclamadas, se logra suministrar una dosis alta y efectiva del compuesto ácido 5-metil-2'-(2'-cloro-6'-fluoroanilino) fenilacético, sin que se presente los efectos colaterales mencionados en el arte previo. Esto, claramente abre una nueva vía de

¹ "GUIA PARA LOS PAISES EN DESARROLLO SOBRE EL EXAMEN DE LAS SOLICITUDES DE PATENTES". Organización Mundial de Propiedad Intelectual, Ginebra, 1982., página 40.

investigación pues permite que compuestos de características escasas de compresibilidad puedan ser suministrados en cantidades relativamente altas sin afectar la compresibilidad de la tableta. ✓

Es más, al tener en cuenta lo revelado en D1, principalmente en la página 19, tercer párrafo, donde se establece que la cantidad preferida del ingrediente activo es de 1 hasta 50%, se puede afirmar que la persona medianamente versada en la materia no encontraría motivación alguna para aumentar las cantidades del ingrediente activo, principalmente del compuesto ácido 5-metil-2'-(2'-cloro-6'-fluoroanilino) fenilacético, pues sabría y predeciría que dicho aumento causaría problemas en la compresibilidad de la tableta y problemas de efecto colaterales a causa de la alta administración del ingrediente activo, debido a que D1 enfatiza que la concentración debe ser menor a 50% ya que dicho intervalo coincide con los problemas asociados con el uso de estos compuestos en términos de efectos no deseados y deficiencias en la compresión de la tableta. ya, ya es el problema

Estos problemas son mencionados en la descripción de la presente solicitud, especialmente en las páginas 2 y 3. Por lo tanto, es sorprendente encontrar que la forma de dosificación en tableta desde 60 a 90% de carga del fármaco pueda ser alcanzada. ✓

También se sabía, como se expone en la memoria descriptiva, que la mayoría de los agentes anti-inflamatorios no esteroideos normalmente se administran de 2 a 4 veces al día y que la vida media de estos es relativamente corta, lo cual hace que no sea posible ni deseable su administración una vez por día. Adicionalmente, en el estado del arte también era conocido que la mayoría de anti-inflamatorios si se aplicaban en altas cargas producían efectos laterales no deseados. Así las cosas, resulta ventajoso y sorprendente una carga de este compuesto de 60% a 90% en una formulación de liberación inmediata, que presentará una desintegración o disolución de la tableta en un lapso de una hora de administración y por lo tanto, la liberación inmediata de la totalidad de la carga del fármaco. ✓

Sobre este particular, nos permitimos manifestar que lo anterior no habría podido ser contemplado por una persona normalmente versada en la técnica para los compuestos revelados en D1 (WO 99/112605). Por el contrario, dicha persona se habría visto motivada a desarrollar una formulación de liberación lenta o sostenida, teniendo en cuenta las propiedades conocidas de estos compuestos, que reportan efectos colaterales y vida media corta.

En este sentido, también la invención responde a una necesidad antigua, permanente y aún insatisfecha, pues superando los prejuicios, el solicitante encuentra que a pesar de la escasa compresibilidad se podían alcanzar cargas de fármaco entre 60 y 90%. Adicionalmente, sin tener en cuenta los efectos

colaterales, que es otro prejuicio del estado de la técnica, el ingrediente activo pueda ser aplicado en altas concentraciones entre 60 y 70% sin producir los inaceptables efectos laterales, en particular los efectos relacionados con los niveles inapropiados de efectos gástricos laterales. ^{ya no}

El documento D1 no contiene enseñanza alguna en cuanto a que dichos efectos se pudieran alcanzar y por lo tanto, la persona medianamente versada en la materia no se vería motivada a preparar una formulación de liberación inmediata como la reivindicada en esta solicitud. ^{ya}

Con respecto a lo anterior, es evidente que en la técnica anterior existía un claro prejuicio en contra de la participación de compuestos de esta clase en altas concentraciones, especialmente si eran aplicados en la forma de una formulación de liberación inmediata. Por consiguiente, una persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente, no habría encontrado de ninguna manera motivación alguna para considerar incluso la preparación de tal formulación de liberación inmediata que comprende el ingrediente activo en un rango de concentración tan alto, como el aquí reclamado, y de esta manera llegar a la presente invención. ^{ya no}

De otra parte, el examinador también hubiera podido juzgar la actividad inventiva de la invención mediante el planteamiento y la respuesta a las siguientes preguntas, de acuerdo con lo planteado en el Manual Andino:

- 1) ¿Estaba un técnico de conocimientos medios en la materia en condiciones de plantearse el problema?
- 2) ¿de resolverlo en la forma en que se reivindica? y
- 3) ¿de prever el resultado?

En cuanto a la pregunta del numeral 1), nos permitimos reiterar que un técnico de conocimientos medios no hubiera estado en la capacidad de plantearse el problema solucionado en la solicitud a partir de lo revelado en D1, pues en esa anterioridad no se hace ninguna sugerencia o alusión a que se pudieran obtener tabletas de formulación oral de liberación inmediata del compuesto ácido 5-metil-2'-(2'-cloro-6'-fluoroanilino) fenilacético, ya que dicha persona se habría visto más motivada a desarrollar una formulación de liberación lenta o sostenida, teniendo en cuenta las propiedades y desventajas conocidas de estos compuestos, es decir la escasa compresibilidad y los efectos colaterales. Por tanto, la respuesta para la primera pregunta es negativa. ✓

La respuesta para la pregunta del numeral 2) también es negativa, pues una persona versada en la materia que no hubiera planteado el problema, obviamente tampoco hubiera pensado en solucionarlo de la manera como se realiza en la

presente invención, es decir, mediante tabletas de formulación oral del ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)acético de liberación inmediata.

Respecto a la pregunta del numeral 3), la persona de conocimientos medios no hubiera podido prever el resultado de la presente invención, ya que como se expuso anteriormente, resulta sorprendente que las tabletas que tienen una alta concentración del compuesto activo, entre el 60 y 90% no presenten efectos laterales y se puedan formular en la presentación de una tableta de liberación inmediata, como se pone de manifiesto en la tabla 7 de la descripción donde se ilustra la caracterización física de las tabletas para las pruebas experimentales. ✓

De lo anterior, se puede concluir que la presente invención sí tiene altura inventiva, ya que la respuesta es negativa para las tres preguntas en el presente caso y según la "Guía para los Países en Desarrollo sobre el Examen de las Solicitudes de Patentes" de la OMPI de 1982, basta con que una de las tres respuestas sea negativa para que exista la actividad inventiva.

Finalmente, con relación a los argumentos expuestos en el folio 264 del concepto técnico acerca de que *"si bien en D1 no se menciona que el fármaco tenga un tiempo de vida media de 3-6 horas, ni que el fármaco tenga una duración del efecto de 24 horas...no se hace nuevas ni inventivas las composiciones reivindicadas, porque con las anteriores composiciones del activo a pesar que no se conocía el efecto ya presentaba tales resultados."*, atentamente nos permitimos decir que en efecto, de la técnica anterior se conocía que la vida media de estos compuestos es muy corta, pero lo que resulta sorprendente es que mediante una tableta de liberación inmediata del compuesto del ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)acético que presenta características desfavorables para realizar tabletas de esta naturaleza, se logre mantener niveles aceptables del fármaco en plasma por más tiempo a través de una sola dosis al día y no de varias tomas sucesivas en el mismo día. ✓

Nuevamente, hacemos énfasis en que no se está reivindicando una composición ya conocida, pues las composiciones reportadas en D1 no tienen las altas concentraciones que la composición de la invención, ni son de liberación inmediata. Siendo así, no es posible afirmar, como erróneamente lo hace el señor examinador, que los resultados alcanzados mediante la presente solicitud eran presentados por las tabletas de bajo contenido de agente activo, reportadas en D1. *92 en Novedad*

En consecuencia, solicitamos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional. De igual forma, si el examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención ruego expedir otro examen de fondo con los

275

debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que mi mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo-, 35 y 59 del Código Contencioso Administrativo que señala que: *“habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión que será motivada al menos en forma sumaria si afecta a particulares”* y *“(.) deberá proferirse la decisión definitiva. Esta se motivará en sus aspectos de hecho y de derecho, y en los de conveniencia si es el caso”*, respectivamente (el subrayado es nuestro).

Señor Superintendente,


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C.39.779.452 de Usaquén
T.P. 68228
Cód. 5376

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

Radicación No. 03-012650
Clasificación Internacional (IPC): A61K 31/196, A61K 9/20, A61P 5/00
Concepto Técnico No. 2408

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐
Vía Nacional ☐
Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☒
No. Sol. Internacional PCT/EP01/10448
Fecha de Presentación Internal. 10-09-2001

Como resultado del examen definitivo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Folios	56-97 y 102-110	como se radicó inicialmente
	Folios	211-258	como se radicó el 29-01-2008
Reivindicaciones:	Folios	98-101	como se radicó inicialmente
	Folio	259	como se radicó el 29-01-2008
Prioridad:	Folio	1	60/231655, US, 11 -09 -2000
			60/232261, US, 14 -09 -2000
Respuesta del Solicitante:	Folios	205-209	como se radicó el 29-01-2008
	Folios	266-275	como se radicó el 10-02-2009

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: COMPOSICIONES FARMACEUTICAS DE LIBERACION INMEDIATA QUE COMPRENDEN ACIDO 5-METIL-2-(2'-CLORO-6'-FLUOROANILINO)FENILACÉTICO (folio 205; pág. 1 de respuesta).

El problema técnico planteado en esta solicitud está relacionado con la necesidad de obtener una formulación oral para tabletas de liberación inmediata del ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético (inhibidor selectivo de ciclooxigenasa-2), como una mejor opción a formulaciones de otros AINES convencionales que generan efectos colaterales, principalmente cuando éstos están contraindicados por sus efectos colaterales (folios 56-57 y 61; pág. 1-2 y 6).

Lumiracoxib: Ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético

Para **solucionar este problema técnico** la solicitud en estudio proporciona en: Reivindicaciones 1-4: una composición farmacéutica de liberación inmediata que comprende el ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético (*Lumiracoxib*) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad de (60-90)% en

peso y conteniendo de (50-400)mg de tal activo, donde la composición está en forma de tableta.

Clasificación internacional de Patentes (IPC): A61K 31/196, A61K 9/20, A61P 5/00.

3. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la que se reivindica prioridad es 11 -09 -2000, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a ésta.

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO9911605	Certain 5-alkil-2-arylaminophenylacetic acids and derivates.	11-03-1999

Anterioridad D1 en folios 161 a 169.

4. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

4.1 Novedad (artículo 16 D486)

Se solicita en las reivindicaciones 1-4 una composición farmacéutica liberación inmediata que comprende ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'- fluoroanilino)fenilacético (*Lumiracoxib*) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad de (60-90)% en peso y conteniendo entre (50-400) mg de tal activo, donde la composición está en forma de tableta.

Al comparar elemento por elemento el objeto de la presente solicitud con el estado de la técnica, se encuentra que:

SOLICITUD	D1
Una composición farmacéutica	Una composición farmacéutica
Acido 5-metil-2-(2'-cloro-6' fluoroanilino)fenilacético (<i>lumiracoxib</i>) o una sal farmacéuticamente aceptable de éste entre (60-90)%.	Un compuesto de formula I del ácido 5-alkil-2-arilaminofenilacético o sus derivados (<i>como el lumiracoxib</i>) (Folios 162-163; pág. 1-2) entre (0,1-75)% (folio 166; pág. 19).
Conteniendo entre (50-400) mg por dosis	Dosis unitaria entre (5-500)mg (folio 167; pág. 20).
En forma de tableta	Puede estar en forma de tableta (folio 166; pág. 19).

El documento D1 divulga formulaciones farmacéuticas para tabletas convencionales que comprenden entre (0,1-75)% de un compuesto inhibidor selectivo de ciclooxigenasa-2 de formula I -incluido el de la solicitud-, conteniendo entre (5-500)mg del activo en la dosis unitaria para administración oral, tal como se muestra en la tabla comparativa.

De manera tal, que composiciones farmacéuticas de las reivindicaciones 1-4 que comprenden del (60-75)% en peso de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6' fluoroanilino)fenilacético (*Lumiracoxib*) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y que contienen entre (50-400)mg de tal activo, se encuentran en lo divulgado por D1, por lo que tal materia no es nueva.

4.2 Nivel inventivo (artículo 18 D486)

De la materia reclamada en las reivindicaciones 1-4, las composiciones nuevas son las que comprenden del (76-90)% en peso del ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético (*Lumiracoxib*) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y que contienen entre (50-400)mg de tal activo, por tanto se evalúa el nivel inventivo de esta materia.

El estado de la técnica mas cercano es D1 que divulga composiciones farmacéuticas para tabletas convencionales (*no de liberación prolongada o extendida*) que comprenden entre (0,1-75)% de un compuesto de fórmula I -incluyendo el de la solicitud-, junto con excipientes comúnmente conocidos y conteniendo entre (5-500) mg del activo en la dosis unitaria para administración oral, tal como se muestra arriba en la tabla comparativa de novedad.

Asimismo, D1 indica que el compuesto de fórmula I -incluido el de la solicitud- es un inhibidor selectivo de ciclooxigenasa-2 que no presenta los efectos colaterales indeseables (gastrointestinales y renales) de los AINES clásicos (folios 162-163, 168; pág. 1-2, 21).

Así, la diferencia de la solicitud con D1 es que el *Lumiracoxib* puede estar entre (76-90)% en una composición para tabletas que contiene entre (50-400)mg de tal activo.

El efecto técnico que logra tal diferencia es obtener una composición para tabletas con alta proporción del compuesto activo (*Lumiracoxib* entre 76-90%) conteniendo dosis entre (50-400)mg de tal activo.

Luego, el problema técnico objetivo de la solicitud es obtener una composición para tableta de *Lumiracoxib* que comprenda altas proporciones (76-90%) del compuesto activo y que contenga dosis entre (50-400)mg de tal activo.

No obstante, dado lo divulgado por D1 y teniendo en cuenta que para un experto en la materia es un ejercicio común tratar de adecuar las proporciones o porcentajes (disminuir o aumentar) del activo y excipientes en una composición, acorde a las necesidades de la forma farmacéutica (p. ej. tamaño de tableta fácil de tragar) y de administración (dosis del fármaco), así como la información dada en la solicitud:

- que enseña sólo composiciones que comprenden 42%, 50% y 65% del compuesto activo conteniendo 50mg, 200mg y 400mg del compuesto activo, respectivamente (folios 74, 78 y 95; pág. 19, 23 y 40, tabla 1, 2 y 11) y

- que señala que al evaluar tres niveles de carga del fármaco (85%, 75% y 65%) se encontró que la posibilidad de compresión no es satisfactoria para cargas de 85% y de 75%, hallando que una carga de 65% del fármaco puede producir tabletas con propiedades de compresión satisfactoria y seleccionando así esta carga para el desarrollo de la formulación (folios 87-88; pág. 32-33).

Se concluye, acorde con la anterior información de la solicitud, que composiciones con porcentajes de carga entre (76-90)% del activo no tienen propiedades satisfactorias de compresión y no logran entonces resolver el problema técnico objetivo; por lo que la composición reclamada que comprende entre (76-90)% del activo y que contiene entre (50-400)mg de tal activo, no tiene nivel inventivo.

5. Respuesta al solicitante

- El solicitante radica su respuesta (folios 266-275) al segundo art. 45, sin anexar un nuevo capítulo reivindicatorio, por lo que este concepto se realiza sobre el anterior capítulo reivindicatorio (folio 259).
- En relación con la novedad, el solicitante manifiesta:
 1. Que la invención es nueva sobre lo mencionado en D1, ya que en éste no se hace mención clara o se deriva directamente que se produzcan composiciones de liberación inmediata para administración una vez al día, como lo hace la solicitud, con composiciones que se encuentran en un rango entre (60-90)% (folio 267; pág. 2 de respuesta).

Al respecto, se aclara que lo que se compara con el estado de la técnica son las características técnicas esenciales o elementos que conforman la composición (compuesto activo, excipientes y sus proporciones) y no la observación específica "que la composición sea de liberación inmediata para administración una vez al día", puesto que el que "sea de liberación inmediata" será un resultado a alcanzar que depende de los elementos (activo y excipientes) y proporciones de éstos en la composición y "que se pueda administrar una vez al día" es una forma de utilizar el producto en un método de tratamiento. Por tanto, tal observación señalada por el solicitante no es un elemento que deba ser comparado con el estado de la técnica para evaluar la patentabilidad de la materia reclamada.

Adicionalmente, la característica de la proporción del activo entre (60-90)% en la composición, por sí sola no es una característica que genere una composición de liberación inmediata, ya que la liberación inmediata dependerá también de los demás elementos que conforman la composición (los excipientes y sus proporciones). Por ende, dado que en las reivindicaciones 1-4 no se definen cuáles son los excipientes y sus proporciones que permitan que la tableta sea de liberación inmediata, la composición reclamada (reivindicaciones 1-4) que comprende entre (60-75)% del activo y que contiene de (50-400)mg de tal activo, es una formulación farmacéutica para tabletas convencionales como la que divulga D1, por lo que es afectada por novedad.

Por otro lado, la materia involucrada en las reivindicaciones 1-4 que comprende entre (76-90)% del activo (diferencia técnica con D1) y que contiene de (50-400)mg de tal activo, resulta ser nueva al ser comparada con D1 (el estado de la técnica más cercano), por lo que se evalúa el nivel inventivo para tal materia.

2. Que para desvirtuar el requisito de novedad de una invención será necesario que lo reivindicado por la invención corresponda de forma total con lo revelado en la anterioridad señalada, conclusión a la que se llega después de un análisis exhaustivo mediante una comparación entre el capítulo reivindicatorio de la invención en estudio y la divulgación de la anterioridad (folio 268; pág. 3 de respuesta).

De tal observación, se aclara que en la evaluación de novedad no es necesario que la materia incluida en el capítulo reivindicatorio de la invención corresponda de forma total con lo revelado en la anterioridad señalada, ya que al realizar la comparación de la materia reclamada con el estado de la técnica, el paso inicial es comparar los elementos técnicos esenciales que conforman y delimitan tal materia en la reivindicación independiente: materia que en este caso resulta ser

una composición caracterizada sólo por el compuesto activo y su porcentaje (entre 60-90%), sin definir los excipientes y sus proporciones en la composición; lo que significa que esta materia comprende todas las composiciones que contengan tal activo en una proporción del (60-90)%, encontrando que las composiciones que contienen del (60-75)% del activo resultan no ser nuevas ante D1, al igual que las de las reivindicaciones 2- 4 que se encuentran en esta misma proporción y conteniendo de (50-400)mg de tal activo, como ya se explicó en el aparte de novedad.

Entonces, de la materia reclamada en las reivindicaciones 1-4, son nuevas sólo las composiciones que comprenden del (76-90)% en peso de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6' fluoroanilino)fenilacético (*Lumiracoxib*) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y que contienen entre (50-400)mg de tal activo; por lo que se evalúa el nivel inventivo de dicha materia.

3. Que el intervalo del activo en la solicitud no es escogido de manera arbitraria a partir de D1 sino que es el resultado de una selección deliberada; exponiendo que el intervalo preferido en D1 es de (1- 50)%, en el extremo mas bajo del rango de (1-75)%, debido al conocimiento de la existencia de problemas de compresibilidad de estos compuestos y a los efectos colaterales producidos cuando se aplican dichos compuestos en altas concentraciones (folio 269; pág. 4 de respuesta).

Y que en contraste con D1, en la solicitud se hace caso omiso de estos problemas y de manera sorprendente se encuentra que una forma de dosificación en tableta con cantidades entre (60-90)% del fármaco se podía alcanzar y que el ingrediente activo podía ser aplicado en tales concentraciones sin la producción de efectos laterales no deseados, en particular, efectos laterales de tipo gástrico, cuando se administra dicha tableta como una formulación de liberación inmediata (folio 269; pág. 4 de respuesta).

Respecto a las anteriores observaciones, primero se reitera que la característica de la proporción del activo (*Lumiracoxib*) entre (60-90)% en la composición, por sí sola no es una característica que genere una composición de liberación inmediata, ya que tal liberación dependerá también de los demás elementos que conforman la composición (los excipientes y sus proporciones). Por tanto, la composición (reivindicaciones 1-4) que se caracteriza porque el fármaco (*Lumiracoxib*) comprende entre (60-75)% y porque contiene de (50-400)mg de tal activo, es una formulación farmacéutica para tabletas convencionales como la que divulga D1, siendo afectada por novedad.

Segundo, que en D1 ya es conocido que los compuestos de fórmula I -incluido el de la solicitud- son inhibidores selectivos de ciclooxygenasa-2, que no presentan los efectos colaterales indeseables (gastrointestinales y renales) de los AINES clásicos (folios 162-163, 168; pág. 1-2, 21); es decir, que el compuesto por si mismo tiene la propiedad de no generar tales efectos colaterales y por tanto las composiciones que lo contengan tendrán tal propiedad (folio 166; pág. 19), independientemente de la concentración del fármaco. Por consiguiente, no es correcto que el solicitante señale que era conocido que tales efectos colaterales eran producidos por una alta concentración de dicho fármaco ni que atribuya la ausencia de tales efectos colaterales sólo a una composición que tiene entre (60-90)% del fármaco.

➤ En relación con el nivel inventivo, el solicitante manifiesta:

1. Que no es acertado concluir que la invención no tiene un efecto técnico inesperado partiendo de la simple comparación de lo revelado en D1, sin entrar a evaluar las ventajas técnicas y los prejuicios superados por la invención y si las características de alta carga del ingrediente activo en la composición reclamada habría sido evidente para una persona medianamente versada en la materia (folio 271; pág. 6 de respuesta).

En referencia, se aclara que en la evaluación del nivel inventivo (reivindicaciones 1-4) para la materia nueva: composiciones que comprenden del (76-90)% del fármaco y que contienen entre (50-400)mg de tal activo, se tuvo en cuenta que la diferencia técnica entre la solicitud y D1 es la mayor proporción (76-90)% del fármaco, diferencia técnica que de acuerdo con lo divulgado en D1, el conocimiento común del experto en la materia de intentar adecuar las proporciones o porcentajes (disminuir o aumentar) del activo y excipientes en una composición, acorde a las necesidades de la forma farmacéutica (p. ej. tamaño de tableta fácil de tragar) y de administración (dosis del fármaco), así como la información dada en la solicitud:

- que enseña sólo composiciones que comprenden 42%, 50% y 65% del compuesto activo conteniendo 50mg, 200mg y 400mg del compuesto activo, respectivamente (folios 74, 78 y 95; pág. 19, 23 y 40, tabla 1, 2 y 11) y

- que señala que al evaluar tres niveles de carga del fármaco (85%, 75% y 65%) se encontró que la posibilidad de compresión no es satisfactoria para cargas de 85% y de 75%, hallando que una carga de 65% del fármaco puede producir tabletas con propiedades de compresión satisfactoria y se selecciona así esta carga para el desarrollo de la formulación (folios 87-88; pág. 32-33).

Se concluye, acorde con la anterior información de la solicitud, que composiciones con (76-90)% del activo no tienen propiedades satisfactorias de compresión y no logran entonces resolver el problema técnico objetivo; por lo que la composición reclamada que comprende entre (76-90)% del activo y que contiene entre (50-400)mg de tal activo no tiene una ventaja técnica y no tiene nivel inventivo.

2. Que resulta inesperado que se puedan obtener tabletas del ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético (*Lumiracoxib*) en cantidades del (60-90)%, toda vez que en la técnica se sabe que la familia a la cual pertenece este compuesto presenta escasas propiedades de compresibilidad, superando la solicitud esta dificultad y logrando suministrar una dosis alta y efectiva de tal activo sin que se presenten los efectos colaterales mencionados en el arte previo. Esto, permite que compuestos de características escasas de compresibilidad puedan ser suministrados en cantidades relativamente altas sin afectar la compresibilidad de la tableta (folios 271-272; pág. 6-7 de respuesta).

Al respecto, primero se reitera que en D1 ya es conocido que los compuestos de fórmula I -incluido el de la solicitud- son inhibidores selectivos de ciclooxygenasa-2, que no presentan los efectos colaterales indeseables (gastrointestinales y renales) de los AINES clásicos (folios 162-163, 168; pág. 1-2, 21); es decir, que el compuesto por sí mismo tiene la propiedad de no generar tales efectos colaterales y por tanto las composiciones que lo contengan tendrán tal propiedad (folio 166; pág. 19), independientemente de la concentración del fármaco. Por

consiguiente, no es correcto que el solicitante establezca que la composición reivindicada es la que logra suministrar una dosis alta y efectiva de tal activo sin que se presenten los efectos colaterales mencionados en el arte previo.

Segundo, se aclara que de acuerdo con la información dada en la solicitud:

- que enseña sólo composiciones que comprenden 42%, 50% y 65% del compuesto activo conteniendo 50mg, 200mg y 400mg del compuesto activo, respectivamente (folios 74, 78 y 95; pág. 19, 23 y 40, tabla 1, 2 y 11) y

- que señala que al evaluar tres niveles de carga del fármaco (85%, 75% y 65%) se encontró que la posibilidad de compresión no es satisfactoria para cargas de 85% y de 75%, hallando que una carga de 65% del fármaco puede producir tabletas con propiedades de compresión satisfactoria y seleccionando así esta carga para el desarrollo de la formulación (folios 87-88; pág. 32-33).

Se encuentra que composiciones con porcentajes de carga alta entre (76-90)% del fármaco no tuvieron propiedades satisfactorias de compresión, es decir que tabletas con tales composiciones no se lograron obtener adecuadamente, por lo que no es correcta la afirmación del solicitante relacionada con que la solicitud permite que compuestos de características escasas de compresibilidad puedan ser suministrados en cantidades relativamente altas sin afectar la compresibilidad de la tableta.

3. Que los problemas relacionados con la compresibilidad y los efectos secundarios por la alta carga del ingrediente activo son mencionados en la descripción de la solicitud (pág. 2-3). Por lo tanto es sorprendente encontrar que la forma de dosificación en tableta desde (60-90)% de carga del fármaco pueda ser alcanzada (folio 272; pág. 7 de respuesta).

En referencia, se aclara que la solicitud no indica que el ingrediente activo (*Lumiracoxib*) presente efectos secundarios a una alta carga, ya que en la solicitud se indica es que "las dosis relativamente grandes necesarias para obtener un tratamiento de una vez al día con los AINES clásicos o convencionales darían por resultado efectos colaterales en una formulación de liberación inmediata" (folio 56-57; pág. 1-2), ya que tales efectos secundarios son debidos a que los AINES clásicos no son inhibidores selectivos de ciclooxigenasa-2 e inhiben también la ciclooxigenasa-1, siendo esta última la causante de tales efectos colaterales tal como se explica en D1 (folios 162-163 y 168; pág. 1-2 y 21).

Adicionalmente, se reitera que ya D1 indica que un compuesto de formula I - incluido el de la solicitud- es un inhibidor selectivo de ciclooxigenasa-2 que es libre de causar los efectos colaterales indeseables (gastrointestinales y renales) de los AINES clásicos (folios 162-163 y 168; pág. 1-2, 21); es decir, que el compuesto por si mismo tiene la propiedad de no generar tales efectos colaterales y por tanto las composiciones (folio 166; pág. 19) que lo contengan tendrán tal propiedad independientemente de su concentración o carga.

4. Que tal como se expone en la descripción, se sabe que la mayoría de los AINES normalmente se administran 2-4 veces al día y que la vida media de éstos es relativamente corta, lo cual hace que no sea posible ni deseable su administración una vez por día, ya que también se conoce que en altas cargas producen efectos colaterales indeseables. Así, resulta ventajoso y sorprendente

una carga de este compuesto de (60-90)% (*el de la solicitud*) en una formulación de liberación inmediata (folio 272; pág. 7 de respuesta).

Al respecto, primero se reitera que el agente activo en la composición de la solicitud acorde con lo que divulga D1 es un inhibidor selectivo de ciclooxigenasa-2, que es libre de efectos colaterales indeseables (gastrointestinales y renales) de los AINES clásicos (folios 74-75, 81; pág. 1-2, 21), por tanto tales efectos colaterales no son el problema de la solicitud.

Segundo, se aclara que la solicitud señala que se identificó un fármaco (*Lumiracoxib*) que podía ser empleado sobre la base de una vez por día, dado que se descubrió que este activo tiene atributos que permiten proveer un tratamiento antiinflamatorio efectivo por 24 horas con una dosis diaria de entrega inmediata entre (200-1200)mg, preferiblemente 400mg (folio 57; pág. 2); se indica que los datos clínicos sugieren que tal efecto o acción del fármaco (*Lumiracoxib*) no está relacionado con su concentración en plasma, sino que más bien está regido por las concentraciones del fármaco en un compartimiento de efecto (folio 69; pág. 14); esto último, significa para un experto en la materia, que no es necesaria una composición de liberación prolongada que mantenga la concentración del fármaco en el plasma para mantener el efecto del fármaco.

Asimismo, se aclara que la solicitud señala que el efecto (reducción del dolor) es relativamente constante con una sola dosis diaria del fármaco (*Lumiracoxib*) e indica que la respuesta no está influenciada por la frecuencia de dosificación -p. ej. una dosificación dos veces al día con 200mg contra una dosificación una vez al día con 400 mg- (folio 69; pág. 14).

Es decir, que dada la información de D1 y al descubrimiento e identificación de los atributos o características del fármaco, el experto en la materia se enfrenta al problema técnico objetivo de cómo lograr una composición para tabletas de liberación inmediata que tenga una alta proporción (entre 76-90%) de un fármaco con característica de baja compresibilidad y que contenga entre (50-400)mg de tal activo; sin embargo, en la descripción se encuentra que la posibilidad de compresión no es satisfactoria para cargas de 85% y de 75% del fármaco (folios 87-88; pág. 32-33), de donde es posible concluir que composiciones con porcentajes de carga alta, como (76-90)%, no tienen propiedades satisfactorias de compresión y no logran entonces resolver el problema técnico.

5. Que se hubiera podido juzgar la actividad inventiva de la invención mediante el planteamiento de las siguientes tres preguntas, donde todas (de acuerdo con su análisis) tienen una respuesta negativa y por tanto considera que la solicitud tiene nivel inventivo (folio 273-274; pág. 8-9 de respuesta):

i) Estaba un técnico de conocimientos medios en la materia en condiciones de plantearse el problema?

Señala el solicitante que D1 no hace sugerencia o alusión a obtener tabletas de liberación inmediata del compuesto 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético (*Lumiracoxib*), ya que dicha persona se habría visto mas motivada a desarrollar una formulación de liberación lenta o sostenida teniendo en cuenta las propiedades y desventajas conocidas de estos compuestos, es decir la escasa compresibilidad y los efectos colaterales. Por tanto la respuesta a esta pregunta es negativa (folio 273; pág. 8 de respuesta).

En referencia, se replica que de acuerdo con D1 un compuesto de formula I -

incluido el de la solicitud- es un inhibidor selectivo de ciclooxygenasa-2, que es libre de los efectos colaterales indeseables (gastrointestinales y renales) de los AINES clásicos; es decir que el problema técnico no debe encaminarse a resolver problemas colaterales porque el compuesto por si solo es libre de los mismos así como las composiciones que lo contengan, independientemente de sus concentración.

Adicionalmente, a que el fármaco sea libre de tales efectos colaterales, el experto en la materia tiene en cuenta otras características del fármaco (*Lumiracoxib*) que han sido descubiertas e identificadas como: tener baja compresibilidad, generar una duración de acción por 24 horas con una dosis diaria de entrega inmediata entre (200-1200)mg, preferiblemente 400mg (folio 57; pág. 2), conocer que los datos clínicos sugieren que tal efecto o acción del fármaco (*Lumiracoxib*) no está relacionado con su concentración en plasma, sino que más bien está regido por las concentraciones del fármaco en un compartimiento de efecto (folios 69; pág. 14); esto último significa, para un experto en la materia, que no es necesaria una composición de liberación prolongada que mantenga la concentración del fármaco en el plasma para mantener el efecto del fármaco.

Asimismo, se tiene en cuenta conocer que el efecto (reducción del dolor) es relativamente constante con una sola dosis diaria del fármaco (*Lumiracoxib*) y conocer que la respuesta no está influenciada por la frecuencia de dosificación - p. ej. una dosificación dos veces al día con 200mg contra una dosificación una vez al día con 400 mg- (folio 69; pág. 14); lo que significa, para un experto en la materia, que se puede administrar al día una o más composiciones farmacéuticas para lograr el mismo efecto en 24 horas, tal como se reconoce en la solicitud al señalar que la cantidad de fármaco en una forma de dosificación variará de acuerdo al receptor (*paciente*) y al modo particular de administración, siendo posible que la formulación contenga de (50-1200)mg, preferiblemente (50-400)mg del activo (folio 60, 70-71; pág. 5, 15-16).

Por consiguiente, el experto en la materia conociendo los antecedentes de D1 y demás características propias del fármaco estará en la capacidad de plantearse el problema técnico objetivo de: cómo obtener una composición para tabletas de liberación inmediata de *Lumiracoxib* (inhibidor selectivo de ciclooxygenasa-2), un fármaco con baja compresibilidad, que pueda ser formulado en altas proporciones (como 76-90%) y que contenga entre (50-400)mg de tal activo. Por tanto la respuesta a la primera pregunta es positiva.

Por otra parte, es necesario resaltar que el descubrimiento de características de un fármaco ya conocido, así como la definición de un problema técnico no le conceden nivel inventivo a la materia reclamada, sino la solución que se da a dicho problema (el cómo se resuelve), aunque tales características descubiertas del fármaco o el problema definido no se encuentren señalados en el estado de la técnica.

ii) Estaba un técnico de conocimientos medios en la materia en condiciones de resolverlo en la forma en que se reivindica?

Establece el solicitante que la respuesta a esta pregunta también es negativa, pues una persona versada en la materia que no hubiera planteado el problema obviamente tampoco hubiera pensado en solucionarlo de la manera como se realiza en la invención, es decir mediante tabletas de formulación oral del ácido

5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético (*Lumiracoxib*) de liberación inmediata (folio 273-274; pág. 8-9 de respuesta).

Al respecto, y de acuerdo con lo aclarado en la primera pregunta, el experto en la materia al conocer los antecedentes de D1 y demás características propias del fármaco está en la capacidad de plantearse el problema técnico objetivo arriba señalado. Así, el experto en la materia intenta solucionar tal problema teniendo en cuenta lo divulgado por D1 (composiciones para tabletas convencionales que comprenden entre (0,1-75)% del fármaco y conteniendo entre (5-500)mg de tal fármaco en la dosis unitaria para administración oral) y su conocimiento en el ejercicio común de adecuar las proporciones o porcentajes (disminuir o aumentar) del activo y excipientes en una composición, acorde a las necesidades de la forma farmacéutica (p. ej. tamaño de tableta fácil de tragar) y de administración (dosis del fármaco).

No obstante, se aclara que la materia reclamada y nueva: composiciones que comprenden del (76-90)% del fármaco (*Lumiracoxib*) y que contienen de (50-400)mg de tal activo, no logran solucionar el problema técnico objetivo, puesto que en la descripción se indica que la posibilidad de compresión no es satisfactoria para cargas de 85% y de 75% del fármaco (folios 87-88; pág. 32-33).

iii) Estaba un técnico de conocimientos medios en la materia en condiciones de prever el resultado?

Indica el solicitante que la persona de conocimientos medios no hubiera podido prever el resultado de la invención, ya que resulta sorprendente que las tabletas tienen una alta concentración del compuesto activo entre (60-90)% y no presenten efectos laterales y se puedan formular en una tableta de liberación inmediata (folio 274; pág. 9).

De tal afirmación, se reitera que no es sorprendente que las composiciones reclamadas no presenten efectos colaterales, ya que D1 indica que un compuesto de fórmula I -incluido el de la solicitud- es un inhibidor selectivo de ciclooxigenasa-2 que es libre de causar los efectos colaterales indeseables (gastrointestinales y renales) de los AINES clásicos (folios 74-75, 81; pág. 1-2, 21); es decir, que el compuesto por sí mismo tiene la propiedad de no generar tales efectos colaterales y por tanto las composiciones que lo contengan tendrán tal propiedad (folio 166; pág. 19), independientemente de su concentración o carga.

En relación a la tercer pregunta, se reitera que de acuerdo con el resultado obtenido de compresibilidad no satisfactoria para cargas del 85% y de 75% del fármaco (folios 87-88; pág. 32-33), las composiciones reclamadas que comprenden del 76-90% del fármaco no resuelven el problema técnico y no tienen nivel inventivo.

En consecuencia, aunque el experto en la materia si está en capacidad de plantearse el problema técnico objetivo, la forma en que es resuelto en la solicitud de acuerdo con los resultados señalados en la misma, no soluciona el problema técnico objetivo y no tiene nivel inventivo.

6. Que en efecto, de la técnica anterior se conocía que la vida media de los compuestos de D1 es muy corta, pero lo que resulta sorprendente es que

mediante una tableta de liberación inmediata del ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético (*Lumiracoxib*) que presenta características desfavorables para realizar tabletas de esta naturaleza, se logre mantener niveles aceptables del fármaco en plasma por más tiempo a través de una sola dosis al día y no de varias tomas sucesivas en el mismo día (folio 274; pág. 9 de respuesta).

Al respecto, se aclara que en la solicitud se indica que los datos clínicos sugieren que el efecto del fármaco (*Lumiracoxib*) no está directamente relacionado con la concentración en plasma, sino más bien está regido por las concentraciones del fármaco en un compartimento de efecto (folios 69; pág. 14); esto último significa, para un experto en la materia, que no es necesaria una composición de liberación prolongada que mantenga la concentración del fármaco en el plasma para mantener el efecto del fármaco.

Asimismo, se aclara que en la solicitud se señala que el efecto (reducción del dolor) es relativamente constante con una sola dosis diaria del fármaco (*lumiracoxib*) y se indica que la respuesta no está influenciada por la frecuencia de dosificación, p. ej. una dosificación dos veces al día con 200mg contra una dosificación una vez al día con 400 mg, (folio 69; pág. 14); lo que significa, para un experto en la materia, que se puede administrar al día una o más composiciones farmacéuticas para lograr el mismo efecto en 24 horas, tal como se reconoce en la solicitud al señalar que la cantidad de fármaco en una forma de dosificación variará de acuerdo al receptor (*paciente*) y al modo particular de administración, siendo posible que la formulación contenga de (50-1200)mg, preferiblemente (50-400)mg del activo (folio 60, 70-71; pág. 5, 15-16).

Por las anteriores aclaraciones, no es correcta la afirmación del solicitante que con la tableta de la invención se “logre mantener niveles aceptables del fármaco en plasma por más tiempo a través de una sola dosis al día y no de varias tomas sucesivas en el mismo día”.

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Negar** las reivindicaciones 1-4 (folio 259).

Bogotá, D.C.

CONCEPTO TECNICO No. 2408	EXAMINADOR TECNICO Código No. 202079
-------------------------------------	--