

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

2633/P

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-016658-00009-0000

Fecha: 2009-02-11 15:00:22 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTARLOQUE Folios: 12

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Re: Expediente No. 04-016.658
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. 14519 notificado por fijación en lista el 14 de noviembre de 2008, relacionado con el concepto técnico de fondo No. 3060, me permito manifestar:

1. Claridad de la Solicitud

1.1 Reivindicaciones

Con relación a las reivindicaciones 7 a 10, atentamente nos permitimos manifestar que las mismas no son resultados a alcanzar por parte de la tableta. Por el contrario, son características técnicas adicionales de la composición reclamada que hacen que las tabletas presenten características de liberación inmediata. Así las cosas, estas reivindicaciones sí caracterizan elementos técnicos adicionales de las composiciones de la solicitud en estudio.

2. Novedad

El señor examinador establece que: *"La presente solicitud de patente solicita en las reivindicaciones 1-2 una composición farmacéutica para una tableta de liberación inmediata que comprende 400 mg de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6' fluoroanilino)fenilacético o una sal farmacéuticamente aceptable de este, equivalente al 60-70% de la composición y otros componentes."*

"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 fórmula (I) –incluyendo el de la solicitud– como inhibidores selectivos de ciclooxigenasa-2 (pág. 1-2), establece que sus formulaciones farmacéuticas tipo tabletas comprenden 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 1-2, 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 70%.

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 70%, 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 un sub-intervalo de concentración tan específico, como 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 la invención revelada en 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 la existencia 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 70% de carga del

fármaco se podía alcanzar y que el ingrediente activo puede ser aplicado en tales concentraciones sin la producción de efectos laterales no deseados, en particular, sin efectos laterales de tipo gástrico, cuando se administra dicha tableta como una formulación de liberación inmediata como ahora se reclama en la presente solicitud.

En resumen, nos permitimos manifestar que el documento D1 no revela una combinación específica que reúna la totalidad de características técnicas que comprende la combinación que se reclama 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. 3060 que: "La presente solicitud de patente solicita un tableta de liberación inmediata que comprende 400 mg de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6' fluoroanilino)fenilacético o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, equivalente al 60-70% de la composición y otros componentes. Donde tales componentes comprenden polivinilpirrolidona (6,6%, croscarmelosa sódica (4,3%), estearato de magnesio (0,5%) y celulosa microcristalina (23,56%).

[...]

El documento del estado de la técnica más próximo es D1 que divulga compuestos de formula (I) —como el de la solicitud— inhibidores selectivos de ciclooxigenasa-2 libres de efectos colaterales indeseables (gastrointestinales y renales) de los AINES clásicos (pág. 1-2), que establece que las formulaciones farmacéuticas tipo tabletas comprendiendo entre (0,1-75) % del activo junto con excipientes comúnmente conocidos (pág. 19, párrafo 3) y que indica que una dosis unitaria para administración oral contiene de 5-500 mg del activo (pág. 20, párrafo 6).

D2 establece formulaciones para tabletas de liberación inmediata conteniendo un inhibidor de la ciclooxigenasa-2 (pági. 5, lin. 11) que presenta problemas de compresibilidad (pág. 2, lin. 21), que puede ser también administrado en una sola dosis diaria (pág. 17 lin.26-30) que puede estar entre (10-1000) mg/dosis (pág. 15, lin. 9), correspondiente al (1-95%) de la formulación de la tableta (pág. 18, lin. 15-17).

[...]

De manera tal que la diferencia con el estado de la técnica más cercano D1 es que las tabletas de liberación inmediata de esta solicitud tiene componentes y proporciones definidas de los excipientes polivinilpirrolidona (6,6%), croscarmelosa sódica (4,3%), estearato de magnesio (0,5%) y celulosa microcristalina 23,56%).

Sin embargo, esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado porque estos excipientes y sus proporciones definidas en la formulación ya son divulgados por D2 para lograr una tableta de liberación de una sola dosis diaria, que contenga un alto porcentaje de un fármaco (inhibidor de ciclooxigenasa-2) que presente problemas de compresibilidad. Por lo que se considera que la solicitud presenta una formulación alternativa para tabletas de liberación

inmediata a otras formulaciones obvias para un experto en la materia de acuerdo con las enseñanzas de D1 y D2.

Así, el problema técnico objetivo planteado en esta solicitud, relacionado con la necesidad de obtener una formulación oral para tabletas de liberación inmediata de Lumiracoxib (inhibidor de ciclooxigenasa-2), que permita un tratamiento con sólo una dosis diaria, teniendo en cuenta que este activo presenta una mala capacidad de compresión; como una mejor opción a formulaciones de otros AINES que generan efectos colaterales, se resolvió sin involucrar una actividad inventiva de acuerdo con la información divulgada en D1 y D2. Por lo cual la solicitud no se considera que tenga 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 y D2, 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.

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

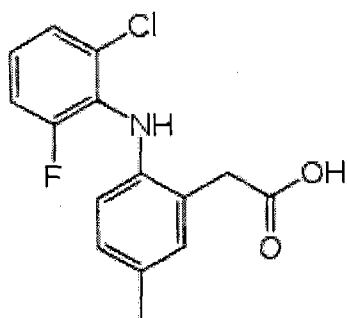
En este sentido, el examinador como persona versada en la materia con dicha formación técnica debe emplear herramientas que le ayuden a identificar si hay o no altura inventiva en la invención en estudio, para ello, el Manual Andino anteriormente citado, indica que se pueden emplear una serie de indicios 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."

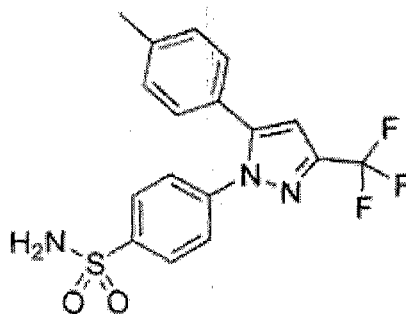
En ese orden de ideas, ese despacho puede notar que la invención en estudio presenta indicios como los anteriormente expuestos, toda vez que **resulta inesperado** que se puedan obtener tabletas del ácido 5-metil-2'-(2'-cloro-6'-fluoroanilino) fenilacético en cantidades del 60 al 70%, toda vez que en 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

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, cuando el compuesto es **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 efectos colaterales en el paciente 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 es parte del problema

Por su parte, si bien el documento D2 (WO 00/32189) hace referencia a que el compuesto celecoxib presenta una baja compresibilidad y que su solubilidad es escasa, también es cierto que dicho compuesto es estructuralmente diferente al compuesto de la presente invención como se muestra a continuación: ✓ ya no es correcto



Lumiracoxib



Celecoxib

Como ese despacho puede corroborar, el compuesto celecoxib revelado en D2 es una sulfonamida de tipo antiinflamatorio no esteroideal. En contraste, el compuesto Lumiracoxib (ácido 5-metil-2'-(2'-cloro-6'-fluoroanilino) fenilacético) es un ácido carboxílico antiinflamatorio no esteroideal, que presenta propiedades diferentes a las del celecoxib. De hecho, el compuesto celecoxib de D2 presentará problemas de solubilidad en medios acuosos por ser un compuesto no polar, mientras que el compuesto de la invención al ser un ácido carboxílico tiende a solubilizar la molécula en solventes polares como el agua.

En este sentido, es notable que una persona medianamente versada en la técnica, no encontraría evidente combinar las enseñanzas del documento D2 junto con lo mencionado en la anterioridad D1, pues, si bien los dos compuestos pertenecen al grupo de los inhibidores de ciclooxigenasa-2, también es cierto que son absolutamente distintos en su clase, principalmente en cuanto a la función orgánica se refiere. Además, el hecho que el celecoxib pudiera ser comprimido a altas concentraciones no es suficiente motivación para que un técnico versado en la materia considerara o previera que altas concentraciones de lumiracoxib administrada en una tableta de liberación inmediata no produciría los efectos colaterales que D1 reporta para las altas concentraciones de dicha molécula.

De otra parte, los problemas relacionados con la compresibilidad y los efectos secundarios por la alta carga del ingrediente activo 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 70% 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 esteroideales 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 70% 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) y mucho menos combinando dichas enseñanzas con lo revelado en D2. 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 reportaban efectos colaterales y una vida media corta, más que a proporcionar tabletas de liberación inmediata.

En este sentido, también la invención responde a una necesidad antigua, permanente y aún insatisfecha, pues superando los prejuicios mencionados en la técnica anterior, el solicitante encuentra que a pesar de la escasa compresibilidad se podían alcanzar cargas de fármaco entre 60 y 70%. Adicionalmente, sin tener en cuenta los efectos colaterales, que es otro prejuicio del estado del arte, 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 efectos*

Las anterioridades D1 y D2 no contienen 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, principalmente reemplazando celecoxib que es una sulfonamida por el compuesto lumiracoxib que es un ácido carboxílico. *ya no parte del efecto*

Con respecto a lo anterior, es evidente que en la técnica anterior existía un claro prejuicio en contra de la producción de composiciones con altas concentraciones de este clase de compuestos, 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 efecto*

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 de alto contenido de 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 70% 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.

Ahora bien, el análisis de nivel inventivo realizado por el señor examinador es claramente el resultado de un análisis del tipo "hindsight". De hecho, este tipo de análisis no es permitido para desvirtuar el concepto de altura inventiva.

En este tipo de análisis, el examinador no enfoca su análisis en el momento en el que el solicitante plantea un problema con el fin de solucionar fallas técnicas existentes en los productos convencionales de un campo técnico específico, sino que se enfoca en la solución dada al problema planteado y en la búsqueda de documentos con conceptos análogos en otros campos de la tecnología. A este respecto dirijo la atención del examinador al *"Manual para Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina"*, publicado en la página Web de la Comunidad Andina, donde se establece en la página 74 en cuanto al nivel inventivo "...que la búsqueda de anterioridades se efectúa a *posteriori*, tomando como punto de partida la misma invención,...el examinador debe realizar el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que ha tenido que afrontar el técnico con conocimientos medios en la materia en un momento en que la invención no era conocida, es decir antes de la invención".(el subrayado es mío)

En el presente caso, para el examinador puede resultar "*obvio*" que el objeto de la presente solicitud se derive de la materia objeto de los documentos citados como referencia D1 junto con las enseñanzas del estado de la técnica del documento D2, sin dar mayor importancia al trabajo desplegado y a la capacidad inventiva del solicitante para lograr llegar a la solución del problema planteado. Es decir, que el examinador no hace su análisis partiendo del problema mismo que existía en la técnica en el momento en que el solicitante dirige todos sus esfuerzos para encontrar una solución, sino que enfoca su estudio en el momento en que el problema ya fue resuelto.

Nuevamente, hacemos énfasis en que no se está reivindicando una composición ya conocida, pues las composiciones reportadas en D1 y D2 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.

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 debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que mi

185

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.	04-016658
Clasificación Internacional (IPC):	A61K 31/196, A61P 29/00
Concepto Técnico No.	2407

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
----------------------	-------------------------------------	-------------------------------	--------------------------

Vía Nacional

Vía PCT (fase nacional)	X	Cap. I		Cap. II	X
-------------------------	---	--------	--	---------	---

No. Sol. Internacional	<u>PCT/EP02/09701</u>
Fecha de Presentación Internat.	<u>30-08-2002</u>

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 5-32	como se radicó inicialmente
	Folios 136-162	como se radicó el 21-11-2007
Reivindicaciones:	Folios 33-37	como se radicó inicialmente
	Folios 163-165	como se radicó el 21-11-2007
Prioridad:	Folio 1	US, 60/316389, 31-08-2001
Respuesta del Solicitante:	Folios 130-134	como se radicó el 21-11-2007
	Folios 174-185	como se radicó el 11-02-2009

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: Una Composición que comprende ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6' fluoroanilino)fenilacético o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, como una forma de dosificación en tableta de liberación inmediata (folio 130; pág. 1 de respuesta).

El problema técnico planteado en esta solicitud está relacionado con la necesidad de obtener una composición farmacéutica para tabletas de liberación inmediata de Lumiracoxib (inhibidor selectivo de ciclooxigenasa-2), un fármaco que presenta problemas de compresibilidad y que debe ser formulado en alta proporción (60-70%) y en dosis elevada (400mg) para ser administrado oralmente en una sola dosis diaria (folio 7-8 pág. 2-3).

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

Para **solucionar este problema técnico** la solicitud en estudio proporciona:
Reivindicaciones 1-10: una composición farmacéutica para una tableta de liberación inmediata que comprende entre 60-70% de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético o una sal farmacéuticamente aceptable de éste y otros componentes (estando libre de componentes insolubles en agua o poliméricos que le impartan características de liberación extendida a la composición).

3. De la solicitud de Patente

3.1. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

Se reitera que las reivindicaciones 7-10 (dependientes de la 1) caracterizan inadecuadamente una composición farmacéutica por los resultados a alcanzar en parámetros como friabilidad, dureza, desintegración y disolución en una tableta; dado que una composición debe caracterizarse sólo por los elementos técnicos esenciales que la conforman como son los componentes (activo y excipientes) y sus proporciones (si éstas son necesarias).

Se aclara que tales resultados en los parámetros de friabilidad, dureza, desintegración y disolución, son valores dependientes de las características técnicas esenciales de la composición (los componentes o elementos (activo y excipientes) y proporciones de los mismos), ya que son estas características técnicas esenciales las que le imparten la propiedad a la tableta de ser de liberación inmediata; siendo entonces tales resultados en algunos parámetros, como desintegración y disolución, únicamente una forma de verificar (en control de calidad) que la tableta efectivamente resulte ser de liberación inmediata.

Por tanto, tales resultados o valores en los parámetros de friabilidad, dureza, desintegración y disolución, al ser dependientes de los componentes o elementos (activo y excipientes) y sus proporciones, no deben tomarse como características técnicas esenciales y por ende no son incluidos como elementos de la composición para el análisis de patentabilidad.

Por lo anterior, existe falta de claridad de acuerdo con las exigencias de los artículos 30 de la Decisión 486.

4. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 31-08-2001, 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
D2	WO0032189	Celecoxib Compositions	08-06-2000

Anterioridad D1 en folios 73 a 83 y D2 en folios 84 a 120.

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

5.1 Novedad (artículo 16 D486)

Se solicita en las reivindicaciones 1-3 una composición farmacéutica para una tableta de liberación inmediata que comprende entre (60-70)% en peso de acido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético (*Lumiracoxib*) o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, conteniendo 400 mg de tal activo y otros componentes.

Al comparar elemento por elemento el objeto de la presente solicitud con el estado de la técnica, esta oficina 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 (60-70)%.	Un compuesto de formula I del ácido 5-alkil-2-amilaminofenilacético o sus derivados (<i>como el Lumiracoxib</i>) (Folios 74-75; pág. 1-2) entre (0,1-75)% (folio 79; pág. 19).
Conteniendo 400 mg por dosis	Dosis unitaria entre (5-500)mg (folio 80; pág. 20).
y otros componentes	junto con excipientes comúnmente usados en formas farmacéuticas sólidas tipo tableta convencional (folio 79; 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-, junto con excipientes comúnmente usados en formas farmacéuticas sólidas tipo tableta convencional (no de liberación prolongada o extendida) y conteniendo entre (5-500)mg del activo en la dosis unitaria para administración oral, tal como se muestra en la tabla comparativa.

Por tanto, la composición farmacéutica solicitada en las reivindicaciones 1-3, se encuentra en lo divulgado por D1, por lo que no es nueva.

5.2 Nivel inventivo (artículo 18 D486)

Adicionalmente, se solicita en las reivindicaciones 4-10 (dependientes de la 1), una composición farmacéutica para una tableta de liberación inmediata que comprende 400 mg de acido 5-metil-2-(2'-cloro-6' fluoroanilino)fenilacético ó una sal farmacéuticamente aceptable de éste, equivalente al (60-70)% de la composición y otros componentes, donde tales componentes comprenden polivinilpirrolidona (6,6%), croscarmelosa sódica (4,3%), estearato de magnesio (0,5%) y celulosa microcristalina (23,56%).

SOLICITUD	D1	D2
Composición farmacéutica para tabletas de liberación inmediata.	Composición farmacéutica para tabletas convencionales (folio 79; pág. 19)	Composición farmacéuticas para tabletas de liberación inmediata (folio 89; pág. 5).
Inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2. Ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético (<i>Lumiracoxib</i>)o una sal de él farmacéuticamente aceptable Entre (60-70)% Conteniendo 400 mg por dosis	Inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2. Un compuesto de formula I del ácido 5-alkil-2-amilamino fenilacético o sus derivados (<i>como el Lumiracoxib</i>) (Folios 74-75; pág. 1-2) Entre (0,1-75)% (folio 79; pág. 19). Dosis unitaria entre (5-500)mg (folios 80; pág. 20).	Inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2. Un compuesto de formula (I) 1,5-diaril pirazoles y sus sales (<i>como el celecoxib</i>), <u>que presenta baja compresibilidad</u> (folio 86; pág. 2) Entre (1-95)%, preferible (30-80)%, p. ej. (65-85)%, (69-79)% (folios 98, 106; pág. 18, 26) Dosis unitaria entre (10-1000)mg, preferible (75-400)mg, p.ej. 300, 350 ó 400 mg (folio 95; pág.15).
Excipientes • Polivinilpirrolidona (6,6%) • Croscarmelosa Sódica (4,3%), • Estearato de magnesio (0,5%)	Excipientes Agentes diluentes, Agentes aglutinantes, Agentes lubricantes, Agentes desintegrantes, Agentes colorantes, etc.,	Excipientes • Aglutinantes (0,5-10)%, pref. (0,5-7)%; como preferible <u>polivinilpirrolidona</u>. • Desintegrantes (0,2-10)%, pref. (0,2-5)%; como preferible <u>croscarmelosa sódica</u>. • Lubricantes (0,1-10)%, pref. (0,25-5)%; como preferible <u>estearato de magnesio</u>.

• Celulosa microcristalina (23,56%).	de los comúnmente usados en formas farmacéuticas sólidas tipo tableta convencional (folio 79; pág. 19).	• Diluentes (5-99)%, pref. (20-80)%; como preferible <u>celulosa microcristalina</u>. (folios 99-106; pág. 19-26).
EFFECTO: Inhibir selectivamente la ciclooxigenasa-2 sin generar efectos colaterales indeseables (gastrointestinales y renales) de los AINES clásicos (folios 6, 11; pág. 1, 6). Lograr una formulación compresible para una tableta de liberación inmediata con elevada carga (400 mg) y alta proporción (60-70)% de un activo con baja compresibilidad (folios 7-8; pág. 2-3). Permitir un régimen de tratamiento con sólo una dosis diaria administrada oralmente (folio 7; pág. 2).	Inhibir selectivamente la ciclooxigenasa-2 sin generar efectos colaterales indeseables (gastrointestinales y renales) de los AINES clásicos (folios 74-75, 81; pág. 1-2, 21). --- Permitir una dosis unitaria de (5-500)mg del activo para administración oral (folio 80; pág. 20).	Inhibir selectivamente la ciclooxigenasa-2. Lograr una formulación compresible para una tableta de liberación inmediata con elevada carga (p.ej. 300, 350 ó 400 mg (pág.15) y alta proporción [p.ej. (65-85)%, (69-79)%] de un activo con baja compresibilidad (folio 89, 95, 106; pág. 5, 15, 26). Permitir un régimen de tratamiento con sólo una dosis diaria administrada oralmente (folio 95, 97; pag.15, 17).

El estado de la técnica más 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 formula 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.

Asimismo, D1 indica que el compuesto de formula 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 74-75, 81; pág. 1-2, 21).

Así, la solicitud (en reivindicaciones 4-10 dependientes de la 1) se diferencia de D1 en que indica los excipientes y sus proporciones en la composición: polivinilpirrolidona (6,6%), croscarmelosa sódica (4,3%), estearato de magnesio (0,5%) y celulosa microcristalina (23,56%).

El efecto técnico que logra tal diferencia es obtener una composición para tabletas de liberación inmediata de lumiracoxib (inhibidor de ciclooxigenasa-2), fármaco que presenta baja compresibilidad y que es formulado en una dosis elevada (400 mg) y en alta proporción (entre 60-70%), para ser administrado oralmente en una sola dosis diaria.

Así, el problema técnico objetivo de la solicitud es obtener una composición para tabletas de liberación inmediata de Lumiracoxib (inhibidor de ciclooxigenasa-2), un fármaco que presenta baja compresibilidad y que debe ser formulado en una dosis elevada (400 mg) y en altas proporciones (entre 60-70%) para ser administrado oralmente en una sola dosis diaria (folio 7-8 pág. 2-3).

No obstante, tales excipientes y sus proporciones, definidos en la composición de la solicitud, están sugeridos por D2 que señala preferiblemente polivinilpirrolidona (0,5-7)%, croscarmelosa sódica (0,2-5)%, estearato de magnesio (0,25-5)% y celulosa microcristalina (20-80)% como excipientes adecuados y en porcentajes recomendables en formulaciones para tabletas de liberación inmediata de un fármaco (inhibidor de ciclooxigenasa-2) que presenta baja compresibilidad y que debe ser formulado en una dosis elevada (p.ej. 300, 350 ó 400 mg) y en altas proporciones [p.ej. (65-85)%, (69-79)%] para ser administrado oralmente en una sola dosis diaria, tal como se explica arriba en el cuadro comparativo y como se observa en las siguientes composiciones que divulga D2:

Componentes de composición	Composición (folio 104; pág. 24)	Composición (folio 105; pág. 25)	Composición (folio 106; pág. 26)	Composición (folio 106; pág. 26)
principio activo	(1-95)%	(25-85)%	(65-85)%	(69-79)%
polivinilpirrolidona	(0,5-10)%	(0,5-7) %	(0,5-5) %	(1-5) %
croscarmelosa sódica	(2-6)%	(0,2-5)%	(0,5-5)%	(0,5-3)%
lactosa	(5-99)%	(5-70)%	(8-28)%	(13,5-23,5)%
opcionalmente: estearato de magnesio y/o celulosa microcristalina	(0,1-10)% (1-99)%	(0,2-8)% (0,1-15)%	(0,25-5)%	(0,5-3)%

Por tanto, las composiciones solicitadas (reivindicaciones 4-10 dependientes de la 1) se consideran obvias para un experto en la materia de acuerdo con las indicaciones de D1 y las sugerencias de D2 (excipientes adecuados y sus proporciones), por lo que tal materia no tiene nivel inventivo.

6. Respuesta al solicitante

- El solicitante radica su respuesta (folios 174-185) al segundo art. 45, sin anexar un nuevo capítulo reivindicatorio, por lo que este concepto se realiza sobre el anterior capítulo reivindicatorio (folios 163-165).
- En cuanto a la claridad de la solicitud en reivindicaciones 7-10, el solicitante manifiesta que las mismas no son resultado a alcanzar por parte de la tableta. Por el contrario, son características técnicas adicionales de la composición que hacen que las tabletas presenten características de liberación inmediata. Así, estas reivindicaciones si caracterizan elementos técnicos adicionales de las composiciones de la solicitud (folio 174; pág. 1 de respuesta).

Al respecto, se reitera que las composiciones 7-10 (dependientes de la 1) caracterizan inadecuadamente una composición farmacéutica por los resultados a alcanzar en parámetros como friabilidad, dureza, desintegración y disolución en una tableta, ya que una composición debe caracterizarse sólo por los elementos técnicos esenciales que la conforman como son los componentes (activo y excipientes) y sus proporciones (si éstas son necesarias).

Adicionalmente, en relación a que tales resultados en los parámetros de friabilidad, dureza, desintegración y disolución en una tableta "son características técnicas adicionales de la composición que hacen que las tabletas presenten características de liberación inmediata", se aclara que no son los resultados en tales parámetros los que hacen que la composición sea de liberación inmediata, sino que son los componentes (activo y excipientes) y proporciones de los mismos en la composición, los que permiten que la composición sea de liberación inmediata; siendo tales resultados en algunos parámetros, como desintegración y disolución, únicamente un medio de verificar (en control de calidad) que la tableta efectivamente resulte ser de liberación inmediata.

Por tanto, tales resultados o valores en los parámetros de friabilidad, dureza, desintegración y disolución al ser dependientes de las características técnicas esenciales (los componentes de la composición -activo y excipientes- y proporciones de los mismos), no deben tomarse como otras características técnicas esenciales ya que no lo son y por ende no son incluidos como tales para el análisis de patentabilidad.

➤ 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 (60-70)% (folio 175; 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: es decir el agente activo y su proporción junto con otros componentes, 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 (60-70)% 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). Así, dado que en las reivindicaciones 1-3 no se definen específicamente cuáles son los otros componentes (excipientes y sus proporciones) que permitan que la tableta sea de liberación inmediata, la composición reclamada (en las reivindicaciones 1-3) es una formulación farmacéutica para tabletas convencionales como las que divulga D1, por esto la materia de las reivindicaciones 1-3 es afectada por novedad.

Por otro lado, la materia involucrada en las reivindicaciones 4-10 (dependientes de la 1) en donde ya se definen los otros componentes específicos (excipientes) y sus proporciones en la composición (adicionales al agente activo y proporción de éste), resulta ser nueva al ser comparada con D1 (el estado de la técnica más cercano), por lo que es evaluado 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 176; pág. 3 de respuesta).

Ante tal observación, se aclara que en la evaluación de novedad no es necesario que todo 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 la materia reclamada en la reivindicación independiente: materia que en este caso resulta ser una composición caracterizada sólo por el agente activo y su porcentaje, mencionando simplemente que contiene "otros componentes" pero sin definirlos específicamente ni establecer la proporción de los mismos en la composición; materia que resulta no ser nueva, al igual que las reivindicaciones 2-3, ante D1 como ya se explicó en el aparte de novedad.

Al seguir la revisión de las reivindicaciones dependientes, se encuentra que en las reivindicaciones 4-10 están las características nuevas (excipientes específicos y sus proporciones) de la composición respecto a D1, siendo entonces nueva esta composición con tales características, por lo que a esta materia se le evalúa el nivel inventivo.

- 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; señalando 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 177; pág. 4 de respuesta).

Y que en contraste con D1, en la solicitud se hace caso omiso de estos problemas y de manera sorprendente encuentra que una forma de dosificación en tableta con cantidades entre (60-70)% 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 177-178; pág. 4-5 de respuesta).

Respecto a las anteriores observaciones, primero se reitera que la característica de la proporción del activo entre (60-70)% 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, dado que en las reivindicaciones 1-3 no se definen cuáles son los otros componentes específicos (excipientes y sus proporciones) que permitan que la tableta sea de liberación inmediata, la composición reclamada (en las reivindicaciones 1-3) es una formulación farmacéutica para tabletas convencionales como las que divulga D1, por esto la materia de las reivindicaciones 1-3 es afectada por novedad.

Segundo, que en D1 ya es conocido que los compuestos de formula 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 74-75, 81; 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 79; pág. 19), independientemente de la concentración del fármaco. Por consiguiente, no es correcto que el solicitante señale que tales efectos colaterales son producidos por una alta concentración de dicho fármaco ni que atribuya la no generación de efectos colaterales sólo a una composición que tiene entre (60-70)% 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 y D2, 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 179; pág. 6 de respuesta).

En referencia, se aclara que en la evaluación del nivel inventivo

(reivindicaciones dependientes 4-10) si se tuvo en cuenta el efecto técnico logrado por la diferencia técnica entre la solicitud y D1 (el estado de la técnica más cercano), así como las sugerencias de D2 para lograr solucionar el problema técnico objetivo de una manera obvia para el experto en la materia, tal como se explica en el respectivo numeral de nivel inventivo.

Adicionalmente, se aclara que la característica de alta carga del ingrediente activo en la composición hace parte del problema a solucionar puesto que la composición debe suplir la necesidad de una sola dosis diaria (dosis alta) de un agente activo que presenta baja compresibilidad; es decir, que lo que se debe evaluar es si la forma como se resuelve tal problema es o no evidente para un experto en la materia.

2. Que si bien D2 hace referencia a que el celecoxib presenta baja compresibilidad y solubilidad, también es cierto que este compuesto es estructuralmente diferente al compuesto de la invención (folio 180; pág. 7 de respuesta); por lo que una persona medianamente versada en la técnica no encontraría obvio combinar D1 con D2, pues aunque los dos compuestos son inhibidores de ciclooxigenasa-2 son diferentes por su función orgánica (folio 181; pág. 8 de respuesta).

Al respecto, se aclara que aunque estructuralmente son diferentes los fármacos de las composiciones de la solicitud y de D2, ambos son inhibidores de ciclooxigenasa-2 que presentan el mismo problema de baja compresibilidad para ser formulados en altas proporciones y dosis en una composición para tabletas de liberación inmediata. Adicionalmente, es necesario recalcar que la diferencia técnica entre la solicitud y D1 (que genera el efecto técnico) no está relacionada con la estructura química del compuesto activo sino con los excipientes específicos y sus proporciones en la composición, diferencia técnica que está plenamente sugerida en D2 para resolver el problema técnico.

3. Que el hecho que celecoxib (en D2) pudiera ser comprimido a altas concentraciones no es suficiente motivación para que un técnico versado en la materia considerara o previera que altas concentraciones de Lumiracoxib administrado en una tableta de liberación inmediata no produciría los efectos colaterales que D1 reporta para las altas concentraciones de dicha molécula (folio 181; pág. 8 de respuesta).

Ante tal observación, se aclara que D1 no reporta efectos colaterales para altas concentraciones de Lumiracoxib, lo que divulga D1 es que los AINES clásicos actúan sobre la ciclooxigenasa-2 y ciclooxigenasa-1, causando ésta última toxicidad gastrointestinal y renal como efectos colaterales, pero que los compuestos de fórmula I -incluido el de solicitud- son inhibidores selectivos de ciclooxigenasa-2 y por tanto son libres de causar los efectos colaterales indeseables (gastrointestinales y renales) de los AINES clásicos (folios 74-75, 81; pág. 1-2, 21); es decir, que de acuerdo con D1 un compuesto de fórmula I -incluido el de la solicitud- por sí mismo tiene la propiedad de no generar tales efectos colaterales y por tanto las composiciones que lo contengan tendrán tal propiedad (folio 79; pág. 19), independientemente la proporción o carga del mismo. Por tanto, se reitera que no es correcto que el solicitante señale que sólo a altas concentraciones de lumiracoxib administrado en una tableta de liberación inmediata no se produce los efectos colaterales.

En consecuencia, el experto en la materia no tiene por qué buscar en D2 la motivación que señala el solicitante (relacionada con una alta concentración del fármaco y efectos colaterales), sino que lo que busca es sugerencias para lograr compresibilidad de una composición para liberación inmediata que

contiene alta proporción de un fármaco con baja compresibilidad, puesto que D2 está relacionado con el mismo problema.

4. 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 (60-70)% de carga del fármaco pueda ser alcanzada (folio 181; pág. 8 de respuesta).

En referencia, se aclara que en la solicitud no se indica que el ingrediente activo (Lumiracoxib) presente efectos secundarios a una alta carga, ya que lo que 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 137; pág. 1), 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 (causante de tales efectos colaterales), tal como se indica en D1 (folios 74 y 81; pág. 1 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 74-75, 81; 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 79; pág. 19), independientemente de su concentración o carga.

5. 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 (60-70)% (el de la solicitud) en una formulación de liberación inmediata (folio 182; pág. 9 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 que el compuesto activo (de la composición solicitada) 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 400 mg de entrega inmediata; pero, que dado el problema de baja compresibilidad de tal fármaco fue inesperado que se pudiese lograr una tableta con una carga de (60-70)% del fármaco (folio 7-8; pág. 2-3).

Es decir, que dado el 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 60-70%) para lograr una dosis diaria elevada (400 mg) de un fármaco que posee baja compresibilidad; siendo entonces, la característica de alta carga del fármaco parte del problema a solucionar puesto que la composición debe suplir la necesidad de una dosis diaria (dosis alta) del fármaco.

6. 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 183; pág. 10 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)fenil acético (*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 173; pág. 10 de respuesta).

Al respecto, se replica que de acuerdo con D1 un compuesto de formula I - incluido el de la solicitud- es un inhibidor selectivo de ciclooxigenasa-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 tales 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 sola dosis de 400 mg de entrega inmediata, conocer que los datos clínicos sugieren que tal efecto o acción del *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 7,17; pág. 2, 12); 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.

Por ende, el experto en la materia conociendo tales 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 de ciclooxigenasa-2), un fármaco con baja compresibilidad, que debe estar formulado en una dosis elevada (400 mg) y en altas proporciones (como 60-70% para que la tableta sea de un tamaño fácil de tragar), de forma que pueda ser administrado oralmente en una sola dosis diaria (folio 7-8 pág. 2-3). Así, 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 de alto contenido de Lumiracoxib de liberación inmediata (folio 183; pág. 10 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 ya señalado, restándole buscar en el estado de la técnica información relacionada que le sugiera o indique como solucionar tal problema.

Dado que el problema se centra en que el fármaco (un inhibidor de ciclooxigenasa-2) tiene baja compresibilidad y que debe ser formulado en una alta dosis y elevada proporción en una formulación de liberación inmediata para lograr una dosis diaria, el experto en la materia busca información relacionada con estas características en el estado de la técnica, encontrando que D2 divulga formulaciones para tabletas de liberación inmediata de un fármaco (inhibidor de ciclooxigenasa-2) que presenta baja compresibilidad y que es formulado en dosis elevadas (p.ej. 300, 350 ó 400 mg) y en altas proporciones [p.ej. (65-85)%, (69-79)%] para ser administrado oralmente en una sola dosis diaria, enseñando D2 que tales formulaciones se logran gracias a ciertos excipientes y proporciones de los mismos, ya que recomienda y ejemplifica composiciones que contienen preferiblemente polivinilpirrolidona (0,5-7)%, croscarmelosa sódica (0,2-5)%, estearato de magnesio (0,25-5)% y celulosa microcristalina (20-80)%.

Por tanto, un experto en la materia si estaba en condiciones de resolver el problema técnico planteado en la forma como se reivindica (composiciones de reivindicaciones 4-10 dependientes de la 1), de acuerdo con las indicaciones de D1 y las sugerencias de D2 (excipientes adecuados y sus proporciones); por lo que la respuesta a la segunda pregunta es positiva.

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 (60-70)% y no presenten efectos laterales y se puedan formular en una tableta de liberación inmediata (folio 183; pág. 10).

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 si mismo tiene la propiedad de no generar tales efectos colaterales y por tanto las composiciones que lo contengan tendrán tal propiedad (folio 79; pág. 19), independientemente de su concentración o carga.

En relación a la tercer pregunta, se aclara que el experto en la materia si esta en condiciones de prever el resultado, dado que partiendo del estado de la técnica más cercano (D1) y del problema técnico planteado (en pregunta 1), el experto en la materia encuentra que D2 le enseña y le sugiere los excipientes y

197
sus proporciones necesarias para lograr una composición de liberación inmediata de un fármaco (inhibidor de ciclooxigenasa-2) que tiene baja compresibilidad y que debe ser formulado en alta dosis y elevada proporción, para que pueda ser administrado en una sola dosis diaria; logrando de tal forma el resultado esperado que le permite resolver el problema técnico. Siendo entonces afirmativa la respuesta a la tercera pregunta.

En consecuencia, y de acuerdo con lo aclarado en las respuestas a las tres preguntas, estas tres preguntas tienen respuesta positiva y por ende la invención no tiene nivel inventivo.

7. Que el examinador no hace su análisis partiendo del problema mismo que existía en la técnica en el momento en que el solicitante dirige todos sus esfuerzos para encontrar una solución, sino que enfoca su estudio en el momento en que el problema es resuelto (folio 184; pág. 11 de respuesta).

Al respecto, se aclara que como se explica en el punto anterior (6), el análisis se realiza teniendo en cuenta los antecedentes de D1 (estado de la técnica mas cercano) y demás características propias del fármaco que permiten ubicarse en el planteamiento del problema técnico objetivo de la invención, para posteriormente buscar en el estado de la técnica información relacionada (D2) que sugiera cómo solucionar tal problema; encontrando entonces mediante el análisis de nivel inventivo que la materia reclamada (reivindicaciones dependientes 4-10) resuelve el problema técnico objetivo de manera obvia para un experto en la materia de acuerdo con las indicaciones de D1 y las sugerencias de D2.

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Negar** las reivindicaciones 1-10 (folios 163-165).

Bogotá, D.C.

CONCEPTO TECNICO No. 2407	EXAMINADOR TECNICO Código No. 202079
-------------------------------------	--