

85
83

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-086712- -00006-0000

Fecha: 2008-07-18 15:14:15 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 14

2711/P

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

Re: Expediente No. 04.086.712
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. 3524 notificado por fijación en lista el 7 de marzo de 2008, relacionado con el concepto técnico de fondo No. 403, me permito manifestar lo siguiente:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo juego de reivindicaciones que consta de 25 reivindicaciones en el cual se han realizado las siguientes modificaciones:

1.1 Se cambió la expresión "composición farmacéutica sólida" por la expresión "tableta", dentro del preámbulo de las reivindicaciones, lo cual se encuentra debidamente sustentado en las líneas 11 a 24 de la página 1 de la memoria descriptiva de esta solicitud y era la materia objeto de las antiguas reivindicaciones 8 a 11.

1.2 Se cancelaron las antiguas reivindicaciones 8 a 11 y 29 y 30.

1.3 Se canceló la expresión "aproximadamente".

Sobre este particular me permito decir que las modificaciones no implican ampliación alguna de la materia originalmente presentada en la solicitud y se dan como respuesta a las objeciones presentadas en la acción oficial con respecto a la claridad de las reivindicaciones.

1

Para este efecto, me permito acompañar el recibo No 08-53,994 del 8 de julio de 2008 con el cual, queda cubierta la tasa correspondiente a la modificación de una solicitud de patente en cuanto a su capítulo reivindicatorio.

2. Claridad de la solicitud.

En cuanto a la claridad de la descripción, me permito decir que es deseo del solicitante presentar una gráfica que muestra resultados comparativos entre tres tabletas con diferentes porcentajes de humedad, donde se demuestra de manera inequívoca la estabilidad de la sustancia del fármaco en relación con el contenido de humedad de la tableta.

Adicionalmente, con relación a la objeción que establece que no se encuentra soporte suficiente sobre la importancia de la humedad y los procedimientos de la degradación que sufre el ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético, atentamente dirijo la atención del examinador a la descripción, especialmente a la página 1, línea 11 hasta la página 2, línea 16 donde se establece que:

“Sorprendentemente se ha encontrado que cuando la sustancia de fármaco de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético se formula en forma sólida, por ejemplo, en la forma de tableta, la estabilidad de la sustancia de fármaco se incrementa aumentando el contenido de humedad de la tableta, dentro de una escala relativamente estrecha, más allá de la cual la estabilidad se reduce. Es decir, ciertos productos de degradación de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético se forman a una velocidad mayor en tabletas más secas, lo cual es un aspecto contrario al comportamiento típico de la sustancia de fármaco. En general, la humedad, en la forma de agua, es dañina para la estabilidad del fármaco, y el empaque para formulaciones farmacéuticas frecuentemente contiene alguna forma de material desecante para reducir al mínimo los niveles de humectación.

Esta invención proporciona composiciones para tratar trastornos o condiciones dependientes de ciclooxigenasa-2, que comprenden ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético. Las composiciones comprenden de entre aproximadamente 200 y aproximadamente 400 mg de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético y tienen un nivel de humedad residual (“LOD”) de entre aproximadamente 1.5% y aproximadamente 5%. En ciertas modalidades, una composición que comprenda aproximadamente 200 mg de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético tendrán un LOD de entre aproximadamente 2% y 5%, o de entre aproximadamente 2.1 y aproximadamente 4.5%. En otras modalidades, una composición que comprenda 400 mg de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético tendrán un LOD de entre aproximadamente 1.5% y aproximadamente 4%, o de entre aproximadamente 1.7% y aproximadamente 3.5%. En ciertas modalidades, las composiciones son tabletas, y en otras modalidades, son tabletas cubiertas con película.”

Adicionalmente en la página 10, líneas 8 a 21 de la descripción se menciona que:

“Se ha encontrado sorprendentemente que el ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético experimenta una variedad de procedimiento de degradación cuando se formula como formas de dosis sólidas, por ejemplo, tabletas. Las tabletas con alrededor de 200 mg del agente activo preferiblemente tienen un LOD de 3.5%, con una escala deseable de entre aproximadamente 2.1 y aproximadamente 4.5%. El 65% de las tabletas cargadas con fármaco con aproximadamente 400 mg del ingrediente

87
85

activo preferiblemente tienen un LOD de aproximadamente 2.5%, con una escala deseable de entre aproximadamente 1.7% y aproximadamente 3.5%. Inesperadamente se ha encontrado que si el LOD en las tabletas se mantiene dentro de los parámetros antes mencionados, el agente activo, es decir, ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético, es más químicamente estable."

Estas revelaciones le enseñan a una persona versada en la materia cual es la importancia de la humedad en términos generales para las tabletas. Aún más, la persona versada en la materia sabe cuales son los posibles procedimientos de degradación de esta clase de compuestos, toda vez que se trata de un derivado de anilina, que puede sufrir degradación por la presencia de ácido, y si se tiene en cuenta que una parte de la molécula es de carácter ácido, se entiende que la molécula puede experimentar una especie de auto-degradación debido a la presencia de agua, la cual hace que se disocie el grupo ácido y se pueda dar una reacción interna sobre la misma molécula.

En cuanto a la objeción que establece que las características de las antiguas reivindicaciones no definían de manera adecuada el alcance de la invención, respetuosamente me permito decir que contrario a lo manifestado por ese despacho, las reivindicaciones sí revelan de manera inequívoca los componentes, en este caso el ingrediente activo y el agua en términos de humedad, como un excipiente de la composición, con la cual se hace la tableta de la solicitud en estudio. Aún más, esta composición de tableta no es un resultado a alcanzar, sino que es una preparación con componentes claramente identificados. El solicitante fabrica o produce la tableta con una humedad determinada para reducir la posibilidad de que la molécula de autodegrade.

Por consiguiente, solicito a ese despacho se retiren las objeciones en cuanto a la claridad de la solicitud, pues a todas luces en ella se encuentran los aspectos más relevantes y que sirven de base para que la persona versada en la materia entienda la invención.

3. Novedad

En este sentido, me permito señalar que el artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que la invención se considera como nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. 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 algunos de los componentes.

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 la **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 único 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 contenida en la anterioridad WO 99/11605.

Ahora bien, si un determinado elemento, condición o circunstancia de la nueva creación, por ejemplo la sustancia ácido 5-metil-2-(2'-cñprp-6'-fluoroanilino)fenilacético, 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 mío).

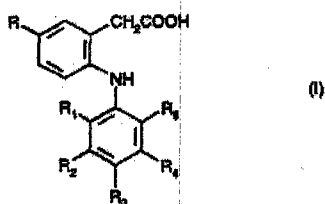
Por lo tanto, como mínimo la novedad debe contemplar los siguientes aspectos:

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

-Que la invención en estudio 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 invención en estudio.

Aplicando lo anterior al caso concreto, para que las razones que aduce ese despacho a fin de desvirtuar la novedad fuesen ciertas, sería forzoso que se demostrara que la invención de mi mandante como ahora se encuentra reivindicada, esté comprendida en el estado de la técnica de forma TOTAL, lo cual no sucede a la luz de las nuevas reivindicaciones.

En efecto, la anterioridad revela compuestos de la formula



donde los sustituyentes tienen los significados expuestos a lo largo de la descripción. Adicionalmente, D1 enseña que estos compuestos pueden ser inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX-2). Igualmente, D1 reporta que estos compuestos se

encuentran en la forma de sales y ésteres de profármaco. No obstante, dicho documento no enseña una tableta como la reivindicada en esta solicitud, no hace referencia a los compuestos per se ni enseña una tableta que deba tener un contenido de humedad en las proporciones definidas en la presente invención para que le brinden estabilidad al compuesto.

Es más, la anterioridad no hace ninguna revelación expresa en cuanto al contenido de humedad residual en la tableta.

Así las cosas, la presente invención es totalmente novedosa sobre las enseñanzas de esta referencia. En consecuencia, se solicita a ese despacho que acepte este requisito de la invención sobre lo revelado en D1.

4. Nivel inventivo

En cuanto al nivel inventivo ese despacho afirmó que *“Comparado las características esenciales de la solicitud, las cuales corresponden a una granulación seca; el documento del estado de la técnica más cercano es D1, que menciona que para preparar los compuestos correspondientes a la invención, se utiliza técnicas convencionales de preparación como lo es la granulación para preparar tabletas.”*

*“La única diferencia con D1 de la presente solicitud es que en ésta, los excipientes utilizados en la granulación seca y allí mencionados no corresponden con exactitud a los mismos de la solicitud. Pero esto **NO parece conceder un efecto técnico inesperado** ya que para el experto en la materia basándose en este documento y en su conocimiento básico, hubiese llegado a utilizar la celulosa microcristalina, el monohidrato de lactosa y la croscarmelosa de sodio que las mismas son usadas comúnmente en la industria farmacéutica; de manera que **un experto en la materia lo lograría fácil y obviamente sin necesidad de emplear Habilidad Inventiva para dicha granulación.**”*

Sobre estos comentarios, me permito decir que la presente invención no hubiera sido evidente ni susceptible de ser derivada de manera obvia por una persona medianamente versada en la técnica, toda vez que como ya se explicó anteriormente, un objetivo de la invención es proporcionar una formulación sólida del ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético que tenga una estabilidad superior a las formulaciones existentes en el estado de la técnica. Aún más, en la técnica anterior se sabía que las sustancias fármaco debían mantenerse en condiciones anhídras con el fin prevenir la degradación.

En este orden de ideas y como se mencionó anteriormente el ácido en cuestión experimenta una variedad de degradaciones cuando es formulado como una forma de dosificación sólida, por ejemplo, como tabletas.

Es aquí donde precisamente la presente invención hace un aporte a la técnica, pues permite la producción de unas formas de dosificación sólidas (tabletas) que presentan unos niveles de humedad (agua presente) que al mantenerse entre 1.5 y 5% garantizan

que el ingrediente activo (ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético) sea químicamente más estable.

Basándonos en la información anterior, la solicitud en estudio encuentra que ajustando los niveles de humedad residual (LOD) en el intervalo definido en las reivindicaciones, es decir, manteniendo al agua como un excipiente más de la formulación se proporcionan composiciones farmacéuticas para la administración oral que comprenden el ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético con niveles mínimos de productos resultantes de la degradación total.

Sobre este particular, me permito decir que el documento citado por el examinador no reconoce la relación directa entre los niveles de humedad residual (LOD) en la tableta final y la estabilidad de la sustancia fármaco. De hecho, la anterioridad D1 ni siquiera trata o sugiere el problema relativo a la estabilidad del fármaco. Aun más, esta anterioridad no enseña ni sugiere que la estabilidad es incrementada por el aumento del contenido de humedad en la tableta dentro de los intervalos reclamados en la solicitud en estudio. Esta es una razón de peso para aceptar la altura inventiva de la invención de mi mandante, pues se aparta del camino trillado y los prejuicios existentes sobre la preferencia de las composiciones sólidas sin agua, para brindar tabletas con contenidos de humedad que proporcionan formas de dosificación sólida con una estabilidad del agente activo mejorada.

En este orden de ideas, me permito dirigir la atención del examinador al anexo 1 que corrobora la relación inesperada que existe entre los niveles de humedad contenidos en las tabletas recubiertas con película y la degradación de la sustancia fármaco comprendida en dichas tabletas. En la gráfica, el porcentaje de NIVEL DE HUMEDAD RESIDUAL INICIAL (LOD%) es el porcentaje de los niveles de humedad contenidos en la tableta cuando están recién producidas. Las tabletas caracterizadas por diferentes porcentajes de LOD se guardan entonces por un periodo de 8 semanas a una temperatura de 40°C y a una humedad relativa del 75% bajo condiciones aireadas. En la gráfica, entonces se muestra que cuando los LOD oscilan entre 1.8 por ciento y 4 por ciento, la degradación del ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético es mínima.

En efecto, en las tabletas con un contenido de humedad inicial del 1.8% la sustancia fármaco experimenta alrededor de un 0.9 % de degradación. En contraste, la gráfica se muestra que en tabletas con un contenido de humedad inicial de 3.5% y 4.0%, la misma sustancia fármaco es sometida a un grado más plano e inferior de degradación (entre 0.25% y 0.4%). En consecuencia, estos datos demuestran que, contrario a lo esperado, las tabletas que tienen un contenido de humedad residual más alto (por ejemplo 4%) son más estables.

Estos resultados tampoco habrían sido evidentes para una persona medianamente versada en la técnica a partir de lo revelado en D1, toda vez que esta anterioridad no enseña ni sugiere alguna clase de relación entre el contenido de humedad y la estabilidad del ingrediente activo en una tableta. Es más, la persona medianamente

2A.
89

versada habría pensado que la presencia de la humedad aumentaría la producción de productos de degradación debido a la hidrólisis del ácido y la reacción intramolecular y no habría pensado que el hecho de aumentar la humedad, es decir, de la presencia del agua como excipiente, llevaría a mantener niveles mínimos de porcentaje de degradación en las tabletas. Por consiguiente, esta invención sí tiene altura inventiva sobre las enseñanzas de la técnica anterior.

De acuerdo con los argumentos expuestos y retomando la información del numeral 10.4 del Manual de Patentes, la invención es inventiva ya que presenta 3 de los indicios del nivel inventivo que son: superar un prejuicio técnico anterior, tener carácter inesperado y mostrar una sorprendente sencillez.

En resumen, la presente invención cumple a cabalidad con los requisitos de claridad, novedad y altura inventiva sobre lo revelado en el documento D1 a la luz de las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio. Por consiguiente, ruego a ese despacho se sirva aceptar los argumentos anteriormente expuestos y conceder el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio.

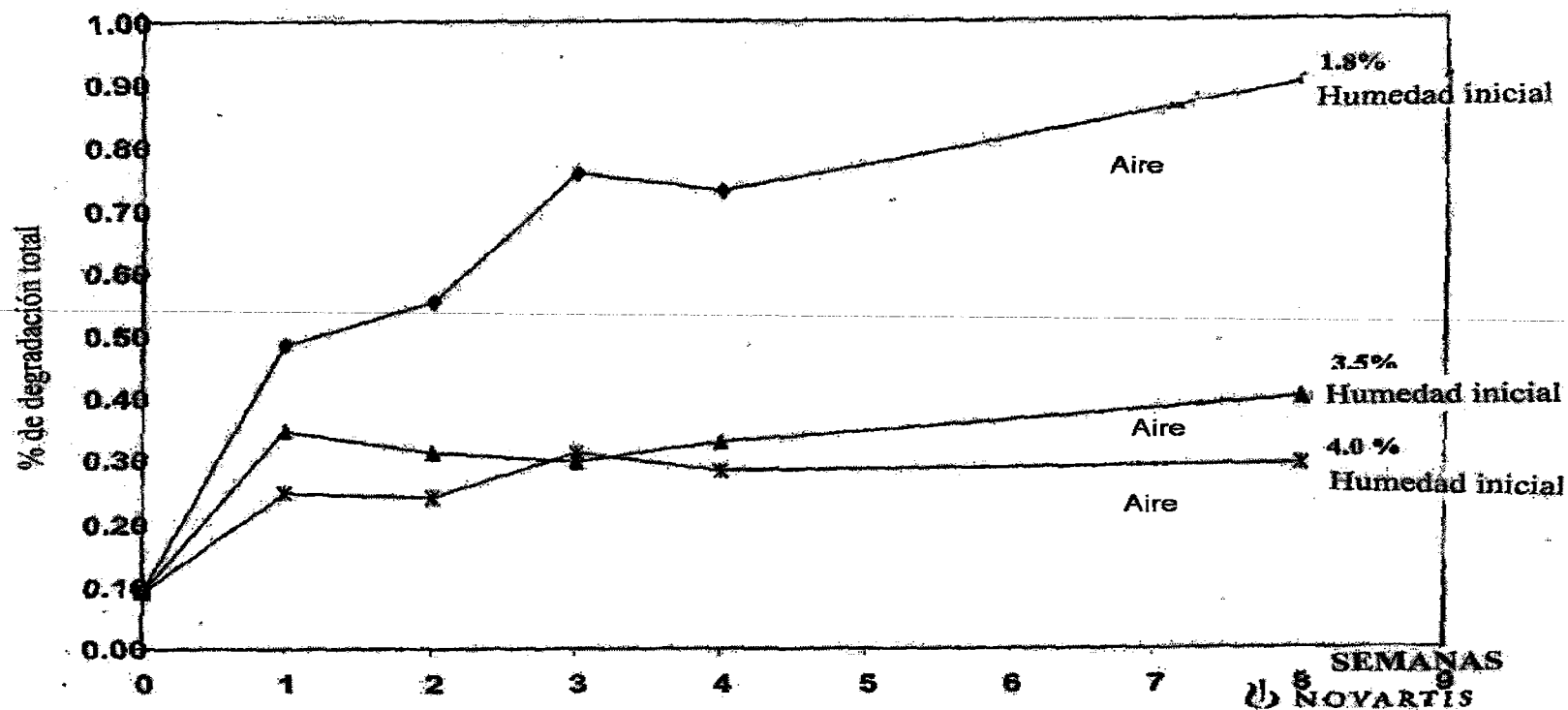
Señor Superintendente,


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

90

ANEXO 1

EFFECTO DE LA HUMEDAD SOBRE TABLETAS RECUBIERTAS CON PELÍCULA
 (8 SEMANAS, 40°C/75% Humedad relativa)
 Variaciones de humedad en vidrio



90

93
97

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 33,994
FECHA : JULIO 8 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-086712- -00006-0000

Fecha: 2008-07-18 15:14:15 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 14

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	79508623	08/07/2008	41,350,000.00

***** CONCEPTO *****

CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	103,000.00
12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	103,000.00
TOTAL :	\$ 103,000.00

SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2700 (P1303)
9

REIVINDICACIONES

1.- Una tableta para tratar un trastorno o condición dependiente de ciclooxigenasa-2, caracterizada porque comprende entre 200 y 400 mg de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético, en donde los niveles de humedad residual de la tableta se encuentra entre 1.5% y 5%.

2.- La tableta de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende 200 mg de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético, en donde el nivel de humedad residual de dicha tableta es de entre 2% y 5%.

3.- La tableta de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el nivel de humedad residual de dicha tableta es de entre 2.1% y 4.5%.

4.- La tableta de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el nivel de humedad residual de dicha tableta es de 3.5%.

5.- La tableta de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende 400 mg de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético, en donde el nivel residual de dicha tableta es de entre 1.5% y 4%.

6.- La tableta de acuerdo con la reivindicación 5, que comprende 400 mg de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-

fluoroanilino)fenilacético, en donde el nivel residual de dicha tableta es de entre 1.7% y 3.5%.

7.- La tableta de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el nivel de humedad residual de dicha tableta es de 2.5%.

8.- Un método para producir una tableta que comprende ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético, en donde dicha tableta tiene un nivel de humedad residual de entre 1.5% y 5%.

9.- El método de acuerdo con la reivindicación 8, en donde la tableta comprende 200 mg de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético, y en donde el nivel de humedad residual de dicha tableta es de entre 2% y 5%.

10.- El método de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la tableta comprende 200 mg de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético, y en donde el nivel de humedad residual de dicha tableta es de entre 2.1% y 4.5%.

11.- El método de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la tableta comprende 200 mg de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético, y en donde el nivel de humedad residual de dicha tableta es de entre 3% y 4%.

12.- El método de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la tableta comprende 200 mg de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-

fluoroanilino)fenilacético, y en donde el nivel de humedad residual de dicha tableta es de 3.5%.

13.- El método de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la tableta comprende 400 mg de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético y en donde el nivel de humedad de dicha tableta es de entre 1.5% y 4%.

14.- El método de acuerdo con la reivindicación 13, en donde la tableta comprende 400 mg de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético y en donde el nivel de humedad de dicha tableta es de entre 1.7% y 3.5%.

15.- El método de acuerdo con la reivindicación 14, en donde la tableta comprende 400 mg de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético y en donde el nivel de humedad de dicha tableta es de entre 2% y 3%.

16.- El método de acuerdo con la reivindicación 15, en donde la tableta comprende 400 mg de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético, y en donde el nivel de humedad de dicha tableta es de 2.5%.

17.- Una granulación seca que comprende ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético, celulosa microcristalina, monohidrato de lactosa, croscarmelosa de sodio, en donde el nivel de humedad residual de dicha granulación es entre 2.5% y 4.5%.

18.- La granulación seca de acuerdo con la reivindicación 17, en donde el nivel de humedad residual de dicha granulación es de entre 3% y 3.75%.

19.- La granulación seca de acuerdo con la reivindicación 18, en donde el nivel residual de dicha granulación es de 3.5%.

20.- Una granulación seca que comprende ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético, croscarmelosa de sodio, povidona, en donde el nivel de humedad residual de dicha granulación es de entre 1.5% y 4%.

21.- La granulación seca de acuerdo con la reivindicación 20, en donde el nivel de humedad residual de dicha granulación es entre 1.7% y 3.5%.

22.- La granulación seca de acuerdo con la reivindicación 21, en donde el nivel de humedad residual de dicha granulación es entre 2% y 3%.

23.- La granulación seca de acuerdo con la reivindicación 26, en donde el nivel de humedad residual de dicha granulación es de 2.5%.

24.- Una tableta que comprende la granulación seca de cualquiera de las reivindicaciones 18, 19, 22 y 23.