



No. 05-09123 -00008-0000

Fecha: 2009-05-27 14:00

Dep. 2020 NULCREACION

Tra. 11 PATENTLIY

Eve: 379 FASENACIONALII

Act. 444 RESPUESTA

QUE Folios: 7

Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

P-1516

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E.

S.

D.

Re: Expediente No. **05-091.231**

Solicitud de patente a nombre de **NOVARTIS AG**

Yo, DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, actuando como apoderada sustituta de acuerdo con la sustitución adjunta, 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 Basilea Suiza, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 2297 notificado por fijación en lista el 27 de febrero de 2009 relacionado con el concepto técnico de fondo No. 206, me permito manifestar:

1. Nivel inventivo

En primer lugar, respetuosamente dirigimos la atención de ese despacho al folio 105, donde el examinador erróneamente manifiesta que la anterioridad D3 hace referencia a suspensiones estables utilizadas como antiinflamatorias. Contrario a lo manifestado por el examinador, D3 (US2002/00619932) revela una composición que contiene ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)acético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde dicha composición es una composición farmacéutica de liberación inmediata en la forma de una tableta.

En este sentido, la presente invención es totalmente inventiva, ya que la solicitud en estudio hace referencia de una formulación de dosificación líquida oral que comprende el ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)acético, en donde dicha formulación es adecuada para el tratamiento de trastornos mediados por la cito-oxigenasa 2 y aquellas condiciones en individuos que presentan dificultad en la ingesta de formulaciones de dosificación oral. Esta diferencia permite afirmar que la

169
109

formulación de D3 no presenta problemas de estabilidad pues se refiere a una tableta, no a una suspensión como erradamente afirma el examinador.

De hecho, el documento D3 es diametralmente diferente de la formulación líquida reclamada en la presente invención. Una sustancia fármaco adecuada para la fabricación de una tableta, no puede ser esperada de manera automática para que sea adecuada para una forma de formulación líquida. Es más, en el caso que nos ocupa, el ingrediente activo de la invención, el ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)acético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, era conocido por ser una sustancia relativamente insoluble en agua y de una fácil degradación en la misma, como así se establece en las páginas 2 y 3 de la memoria descriptiva, donde se pone de manifiesto que:

De manera sorprendente se ha encontrado que se puede preparar una formulación líquida de dosificación oral de vida de anaquel estable comprendiendo ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético. La sustancia de medicamento de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético es relativamente insoluble en agua y también se degrada en agua, y así la capacidad para producir una formulación de vida de anaquel estable era inesperada. De manera adicional, sorprendentemente se descubrió que la capacidad de suspensión de la sustancia de medicamento de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético puede ser altamente dependiente del orden de adición de los componentes de suspensión, en particular el agente de suspensión y el amortiguador.

Así las cosas, volviendo a lo mencionado en el documento US 2002/00619932 (D3), la persona medianamente versada en la técnica no habría encontrado ninguna sugerencia de cómo llevar a cabo una formulación de dosificación líquida como la reclamada en la solicitud en estudio. La formulación de la invención es una solución líquida de una sustancia fármaco que, debido a sus propiedades fisicoquímicas, no se esperaba que pudiera ser formulada como una suspensión de dosificación oral líquida y estable. Por lo tanto, la persona medianamente versada en la materia técnica correspondiente, incluso con el conocimiento de la anterioridad D3, no habría tenido ninguna motivación para escoger esta sustancia fármaco específica para fabricar un medicamento en la forma de dosificación líquida. Es más, D3 no revela ni sugiere de ninguna manera, la posibilidad de obtener una formulación líquida genérica, mucho menos una formulación oral estable en anaquel que comprendiera el ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)acético, como sí se establece en la solicitud en estudio. Tan conciente era el inventor de D3 de los problemas de estabilidad de este fármaco que lo formuló como una tableta. El problema se origina cuando el paciente tiene dificultades en la ingesta de este tipo de formulaciones.

Únicamente durante el trabajo experimental es cuando los inventores de manera sorprendente encontraron que la capacidad de suspensión del ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)acético depende en gran manera del orden de adición de los componentes de la suspensión, en particular del agente de suspensión y del sistema amortiguador. Específicamente, se encontró que una suspensión no puede ser obtenida si los componentes de dicho sistema se mezclan con la sustancia fármaco antes de la adición del agente de suspensión. Además, se encontró inesperadamente que esto se puede llevar a cabo únicamente a un intervalo de pH angosto de entre 4.3 y 5.5 que es la circunstancia externa proporcionada, en la cual la sustancia fármaco es capaz de estabilizarse. Las formulaciones con un pH por debajo de 4.4 mostraron tener niveles incrementados de un producto cíclico de degradación. Además, el incremento del pH de la formulación de suspensión por encima de pH 5.5 también resulta en una solubilización incrementada e indeseada de la sustancia fármaco.

En consecuencia, nos permitimos manifestar que la invención en estudio no reclama simplemente una mera agregación o yuxtaposición de características, sino que es una verdadera combinación, en donde la interacción funcional entre la sustancia fármaco, el agente de suspensión y el pH seleccionado, lo cual se traduce en un resultado inesperado que es una formulación oral líquida de vida de anaquel estable que comprende el ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)acético.

En este orden de ideas, debe quedar completamente claro que ninguna de las deficiencias anteriormente mencionadas en el documento D3 podría ser remediada por la combinación con la anterioridad D1 (US 2002/0028794), ya que este documento se encuentra relacionado con una composición farmacéutica oral en la forma de una suspensión en agua, en donde dicha composición comprende como agente activo megestrol. Es así que una persona versada en la materia no tendría por qué combinar las enseñanzas de estos dos documentos, toda vez que el megestrol es una hormona esteroideal de ocurrencia natural. Es más, su estructura química y sus propiedades fisicoquímicas son muy diferentes de las propiedades del ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)acético. Por consiguiente, ninguna comparación entre ellas tendría sentido.

Sobre el particular, respetuosamente hacemos énfasis sobre el hecho que aunque el megestrol también muestre escasa solubilidad, esto no significa que se puedan sacar conclusiones para hacer algún tipo de predicción acerca del comportamiento del ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)acético,

considerando la estructura química tan diferente entre estos dos compuestos y considerando además que D1 no hace ninguna mención en cuanto a que el megestrol presente fácil degradación en agua.

En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia que deseara tener una suspensión estable del ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)acético en agua, no habría tenido ninguna motivación para combinar las enseñanzas de D3 con D1, menos aún cuando el rango en común entre el pH de D1 y el pH de la invención se limita de 4,5 a 4,6. Como el examinador entenderá si el experto hubiera seguido las indicaciones de D1 habría utilizado pH entre 3,6 y 4,5, los cuales habrían promovido la degradación del compuesto activo.

Considerando los argumentos presentados por el señor examinador, incluso cuando un versada en la materia hubiera considerado las enseñanzas del documento D3 y D1 juntos, habría fallado en su intento para obtener una formulación oral líquida y estable en vida de anaquel para el ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)acético. Es más, sin ninguna clase de guía, dicha persona no habría sabido cómo rectificar las fallas.

Sobre el particular, respetuosamente nos permitimos manifestar que claramente los argumentos expuestos por el señor examinador son el resultado de una evaluación realizada en retrospectiva, es decir, teniendo en cuenta la solución encontrada por la presente invención al problema existente mostrado por el ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)acético cuando se intentaba realizar composiciones líquidas del mismo.

En este sentido, nos permitimos dirigir la atención de esa Oficina al *Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina* publicado por la OMPI en 2004, específicamente al numeral 10.2 que versa sobre el método para la evaluación del nivel inventivo, ubicado en la página 78 segundo párrafo donde se establece que: "Se debe tener en cuenta que la búsqueda de anterioridades se efectúa a posteriori, tomando como punto de partida la misma invención. Por lo tanto 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 resaltado es nuestro). Por lo tanto, es menester del señor examinador tratar de ubicarse justo en el momento en que la invención no era conocida, porque de lo contrario, su evaluación del nivel inventivo de la misma, es sesgado y producto de

un análisis de tipo hindsight, que no es permitido para evaluar este requerimiento.

En ese orden de ideas, es importante señalar que ese despacho, ha debido evaluar la altura inventiva de la presente invención mediante los lineamientos sugeridos por el Manual Andino, en su pagina 81, numeral 10.4 donde se dice que: "En la practica 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 aun insatisfecha." (El resaltado es mío).

Es así que, **si** se tienen en cuenta estos indicios, se puede apreciar que la invención en estudio cumple a cabalidad con la mayoría de ellos, pues resulta inesperado que una sustancia como el ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)acético que se sabía que tenía problemas de solubilidad y degradación en soluciones acuosas, ahora bajo las condiciones reveladas en la solicitud en estudio, pueda ser formulada en suspensiones líquidas con buena estabilidad. Es más, resultan inesperadas las formulaciones de la solicitud sobre lo ya conocido en la técnica, pues no se conocían presentaciones líquidas de este agente activo, que presentaran bondades en términos de estabilidad y solubilidad. Además, se supera el prejuicio técnico en cuanto a la preparación de soluciones líquidas del ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)acético, ya que es posible obtener estabilidad en sus preparaciones y ya no se hará necesaria la presentación sólida con sus desventajas en cuanto a la ingesta.

Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese despacho, atentamente solicitamos se conceda el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio o si el señor examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención, rogamos expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro 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*

43
713

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).

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

Señor Superintendente,


DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN
CC. 41.654.882
TP 20824 CSJ
NEA

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

774
1974

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REF: **EXPEDIENTE No. 05.091.231**
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 No. 86-53 Piso 6, atentamente digo a usted que sustituyo el poder con que obro a la doctora **DILIA RODRIGUEZ D´ALEMAN**, domiciliada en Bogotá, D.C., portadora de la tarjeta profesional No. 20.824, con las mismas facultades con que me fueron conferidas para este caso.


JIMENA ESCOBAR URIBE

C.C. 39.779.452 de Usaquén

T.P. 68.228

Acepto sustitución


DILIA RODRIGUEZ D´ALEMAN

C.C. 41.654.882 de Bogotá

T.P. 20.824

~~115~~ 115

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.

Abogado
DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

ASUNTO	Radicación	05091231
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	411
	Oficio	<u>№</u> 0 7 6 5 8
	Folios	005

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐
		Cap. II	☒
No. Sol. Internacional		PCT/EP2004/002528	
Fecha de Presentación Internal.		Marzo/11/2004.	

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios: 7 a 17 como se radicó inicialmente.
- 1.2. Reivindicaciones: Folios: 18 a 21 como se radicó inicialmente.
Folios: 94-96 como se radicó en fecha 2008/11/24.
- 1.3. Prioridad: Marzo/12/2003, US, 60/454,145
- 1.4. Respuesta del solicitante Folios: 108 a 113 de fecha 2009/05/27.

2. Objeto de la invención

2. Objeto de la invención

Título de la invención: COMPOSICIÓN FARMACEUTICA COMPRENDIENDO ACIDO 5-METIL-2-(2'- CLORO-6'-FLUOROANILINO) FENILACETICO.

Problema Técnico Planteado: obtener formulaciones liquidas estables (suspensiones) que contienen acido 5-metil-2-(2'- cloro-6'-fluoroanilino) fenilacético.

Solución: En las reivindicaciones 1-13, proporciona una formulación líquida de dosificación oral (suspensión) que comprende: agua, acido 5-metil-2-(2'- cloro-6'-fluoroanilino) fenilacético y un agente de suspensión.

En las reivindicaciones 14-20 se proporciona un procedimiento de obtención de la suspensión reclamada en 1; en cuyas etapas no esta en contacto el medicamento (principio activo) con el amortiguador.

IPC: A61K31/195, A61K9/00; A61K9/08; A61K9/00; A61K9/08; A61K31/185.

3. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria: Marzo/12/2003.

Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud encontrándose los siguientes documentos más relevantes:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación*
D3	US20020061932	Pharmaceutical composition	Mayo/23/2002
D1	US2002/0028794	Megestrol acetate suspension	Enero/27/1998

D3 US20020061932 (folios: 101-103) D1 US2002/0028794 (folios: 71-74 y 97-100)

4. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

4.1 Nivel inventivo (artículo18 D486)

La reivindicación 1 y sus dependientes 2-13, se refieren a suspensiones estables que incluyen el principio activo acido 5-metil-2-(2'- cloro-6'-fluoroanilino) fenilacético.

Características esenciales de la Solicitud	D3	D1
	US20020061932	US2002/0028794
Reivindicación 1: Una formulación en forma de suspensión utilizada que contiene:	Suspensiones estables utilizadas como antiinflamatorias	Suspensiones estables utilizadas como antiinflamatorias
a) 5-metil-2-(2'- cloro-6'-fluoroanilino) fenilacético	5-metil-2-(2'- cloro-6'-fluoroanilino) fenilacético	NO

777

b) agua	SI (folio 102, pag 2, pragrafo 28)	Agua, (folio 98, pg4 parágrafo 071)
c) Un agente de suspensión	SI (folio 102, pag 2, pragrafo 28)	Celulosa microcristalina, y carboximehtylcellulose (folio 98, pg4 parágrafo 071)
buffers (pH= 4.3-5.5))	NO	Buffers (ej: 1,2 y 3 folios 98 y 99) 3.6 – 4.6

El documento del Estado de la Técnica más próximo es **D3**, el cual menciona composiciones farmacéuticas líquidas , para administrar por vía oral, tales como suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones , jarabes y elixires que contienen el principio activo: acido 5-metil-2-(2'- cloro-6'-fluoroanilino) fenilacético (folio:101 abstrac y folio 102, pg 2, parágrafo 28, líneas 4-6); y que dichas formulaciones como por ejemplo las suspensiones, pueden ser preparadas por métodos conocidos en el estado de la técnica (folio: 103, pg 3, parágrafo 37).

La diferencia entre la solicitud y D3 es que esta solicitud, muestra una formulación específica de suspensión que incluye buffers.

El efecto técnico que logra la diferencia es obtener una suspensión estable específica con un pH entre 4.3 y 5.5, que incluye el principio activo de D3, lo cual no es un efecto técnico inesperado.

El problema técnico planteado en esta solicitud: que es obtener formulaciones líquidas estables (suspensiones) que contienen acido 5-metil-2-(2'- cloro-6'-fluoroanilino) fenilacético.

D1 divulgaba previamente, suspensiones estables en agua para administración oral (folio 72, pg 1 parágrafo 0002, que contienen un principio activo poco soluble (megestrol acetate) como el de la formulación reclamada [(acido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino) fenilacético], que se proporcionan a pacientes con dificultad para la deglución de tabletas (folio: 72, pg 1, parágrafo 0003), que contienen los excipientes comúnmente conocidos que se muestran en la tabla comparativa de arriba a las cuales se les ajusta el pH manteniéndolo, usando buffers con (folio 99, pg 5, ejemplo 3 y parágrafo 78).

Dado que para el Experto en la materia, es conocido que en la preparación de suspensiones se debe tener en cuenta varias consideraciones como: estabilidad química y física del fármaco, el pH el cual se ajusta y estabiliza con buffers (Farmacia práctica de Remington edición 19, suspensiones, capítulos 21 y 86) y a que, además, se deben conocer las propiedades físico-químicas del principio activo, por parte del experto (como por ejemplo el pH al cual este, es estable en solución o en estado insoluble) que permitan ser la base para el diseño de diferentes formas farmacéuticas, el hecho de utilizar buffers el la suspensión reclamada, no le da ningún paso inventivo.

Por lo cual las reivindicaciones 1-13, no tienen Nivel Inventivo.

La reivindicación 14 y sus dependientes 15-20: Se refieren al método de preparación de las suspensiones reclamadas en las reivindicaciones 1-13, en donde el principio activo nunca esta en contacto directo con el amortiguador, sino al hacer la mezcla final.

D1, enseña métodos de manufactura en los pasos 1-10, en donde el principio activo nunca esta en contacto directo con el amortiguador, sino al hacer la mezcla final, para obtener las suspensiones divulgadas (folio 98, pagina 4, parágrafos 54-64), en donde se prepara primero una mezcla de:

humectante, principio activo y agua.
y otra mezcla que contiene : saborizante, endulzante, buffer, preservante, agente de suspensión y agua; para luego mezclar las dos anteriores y completar a volumen con agua. Con este método de fabricación, se obtienen suspensiones que mostraron ser estables durante el almacenamiento (folio 98, pagina 4, parágrafos 68).

De acuerdo con el método de preparación de la suspensión, revelado en D1, se concluye que el método de preparación reclamado en la reivindicación 14 y sus dependientes 15-20, no se considera que tenga Nivel inventivo.

5. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento Nº	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D3	US20020061932	1-20	Nivel Inventivo
D1	US2002/0028794	1-20	Nivel Inventivo

D3 US20020061932 (folios: 101-103) D1 US2002/0028794 (folios: 71-74 y 97-100)

6. Respuesta a los argumentos del solicitante:

El solicitante en su respuesta de los folios 108 a 113, menciona que:

1- El documento D3, no revela formas líquidas de administración oral, sino solo tabletas (folios 108- 109).

A lo que este despacho responde que en folio 102 párrafo 28, líneas 4-6, además de las tabletas que contienen el principio activo, ácido 5-metil-2-(2'- cloro-6'- fluoroanilino) fenilacético, ya están divulgadas composiciones farmacéuticas líquidas, para administrar por vía oral, tales como suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, jarabes y elixires.

2- Igualmente afirma que una suspensión no se puede obtener si los componentes de dicho sistema se mezclan con la sustancia fármaco antes de la adición del agente de suspensión y que solo se puede llevar a cabo a pH entre 4.3 y 5.5.

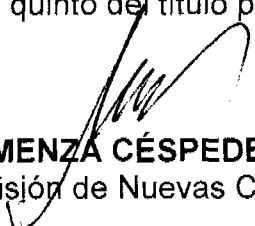
A lo que este despacho responde que en el análisis de nivel inventivo se tomo como documento D1 US2002/0028794, el cual se refiere al proceso de preparación de una suspensión, en donde el principio activo nunca esta en contacto directo con el amortiguador ni con el agente de suspensión (folio 98, pagina 4, parágrafos 54-64), sino al hacer la mezcla final; tal como el proceso que se reclama en las reivindicación 14 y sus dependientes 15-20.

En cuanto al rango de pH de la suspensión de megestrol, el cual es diferente al de la suspensión reclamada se aclara que ya se es conocido que a dichas suspensiones se les debe ajustar el pH y mantenerlos usando buffers (folio 99, pg 5, ejemplo 1-3, párrafo 78), lo cual sugiere que el pH en la obtención de la

suspensión reclamada , se adecue conforme a las características del principio activo y a las consideraciones a tener en cuenta en la preparación de formas farmacéuticas, mencionadas en el nivel inventivo del numeral 4.1 (como el uso de buffers).

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
10 JUL. 2009

CONCEPTO TÉCNICO No.1941	EXAMINADOR TÉCNICO Código No.202078
---------------------------------	---