

GÓMEZ-PINZÓN ZULETA

Doctor
José Luis Salazar López
Director de Nuevas Creaciones
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-297886- -00005-0000

Fecha: 2014-07-11 14:57:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 449 RESPUESOPOSICI Folios: 25

Asunto:	Radicación No.:	13-297886
	Trámite:	011
	Evento:	379
	Actuación:	519
	Oficio:	4431
	Referencia:	Contestación a Oposición

MAURICIO JARAMILLO CAMPUZANO, abogado, identificado con la cédula de ciudadanía No. 80.421.942 de Bogotá y la tarjeta profesional de abogado No. 74.555 del Consejo Superior de la Judicatura, actuando en calidad de apoderado de la sociedad **LABORATORIOS SENOSIAIN S.A. DE C.V.** solicitante del asunto ("la Solicitante"), atentamente y dentro del término de ley concedido, doy respuesta a la oposición presentada por la sociedad **LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO S.A.S. - LAFRANCOL S.A.S.** ("la Opositora"), de acuerdo con los siguientes argumentos:

1. Antes de exponer los argumentos en respuesta a la oposición interpuesta por LAFRANCOL, nos permitimos mencionar que junto con este memorial se presenta un nuevo capítulo reivindicatorio donde se eliminan las reivindicaciones 2 y 4 relativas a la combinación piroxicam-ketorolaco, la reivindicación 11 y las reivindicaciones 21-26 relativas a usos farmacéuticos.

Adicionalmente, con el fin de dar mayor claridad al capítulo reivindicatorio, se modifica la reivindicación 5 (actualmente reivindicación 3) para precisar el agente que disocia al agente gelificante dentro de la composición farmacéutica. Esta enmienda tiene pleno soporte en la página 16 y en las tablas 3 y 6 de la descripción originalmente presentada.

Las modificaciones efectuadas al capítulo reivindicatorio no implican de ninguna manera una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

2. Dentro de los fundamentos de la oposición, se señala en primer lugar que la presente solicitud incumple los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial. El escrito de oposición a continuación presenta la definición de los tres requisitos de patentabilidad, para después mencionar que las composiciones y combinaciones farmacéuticas que comprenden un analgésico y un antiinflamatorio de ketorolaco y meloxicam o piroxicam, o vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables, útiles en el tratamiento de padecimientos de dolor e inflamación, son prácticas y eventos totalmente conocidos en la industria farmacéutica. La opositora agrega que no existe ninguna novedad sobre estos preceptos, ni mucho menos nivel inventivo, y que la solicitud de referencia representa prácticas comunes dentro del sector farmacéutico.
3. Los argumentos que la opositora emplea para demostrar la supuesta falta de novedad y nivel inventivo consisten en que las moléculas que constituyen la combinación y composición de la presente invención ya habían sido descubiertas y plenamente identificadas en el sector farmacéutico. Por ejemplo, en relación al principio activo Ketorolaco, el escrito de oposición cita a los documentos **BE 856681, US 4089969, US 4347186 y US 4496741**. Respecto a Meloxicam, el escrito cita a los documentos **DE 2756113 y US 4233299**.
4. El razonamiento que emplea el opositor consiste en que no se puede acceder al beneficio patentario de la combinación y composición farmacéutica de la presente invención porque los principios activos contenidos en dicha combinación y composición ya se encuentran bajo el conocimiento público. Al respecto, me permito manifestar que estos principios activos son fármacos, es decir, **sustancias químicamente puras**, mientras que la invención de la presente solicitud es una **combinación farmacéutica** y una **composición farmacéutica** que contiene a los dos principios activos.
5. Cuando el opositor establece que los principios activos ketorolaco y meloxicam son plenamente conocidos en el estado de la técnica, está haciendo un análisis sumario respecto de la presente invención. El hecho de usar principios activos conocidos, no implica que la configuración de estos dentro de un nuevo sistema no sea novedoso e

inventivo. Claramente, en la presente solicitud **no se está solicitando la protección sobre meloxicam, piroxicam o ketorolaco**, sino sobre una combinación de meloxicam-ketorolaco y una composición farmacéutica tópica que contiene la combinación meloxicam-ketorolaco o piroxicam-ketorolaco. **Es irrelevante si cada característica individual es total o parcialmente conocida.**

6. Teniendo en cuenta lo anterior, establecer que el ketorolaco, el meloxicam y el piroxicam son moléculas conocidas en el estado de la técnica, no es un argumento suficiente para establecer que una combinación o composición de estos dos compuestos no puede acceder al beneficio patentario.
7. La opositora también señala que la solicitud de la referencia pretende proteger objetos que no son considerados invenciones. En este sentido, el escrito de oposición especifica lo siguiente: *"...la mezcla (Combinaciones) de productos (Moléculas) conocidos y su variación, bien sea en uso, forma, dimensión o de materia, NO se consideran invenciones por cuanto no son susceptibles de aplicación industrial, nivel inventivo y novedad, luego NO pueden acceder a beneficios patentarios."* Cabe destacar, sin embargo, que la afirmación del oponente no está debidamente fundada, pues omitió citar la o las referencias sobre las cuales ha basado dicha aseveración.
8. Además, la única materia que no es considerada invención es aquella que se encuentra señalada en el artículo 15 de la Decisión 486 que indica:

"No se considerarán invenciones:
 - a) *Los descubrimientos, las teorías científicas y los métodos matemáticos;*
 - b) *El todo o parte de seres vivos tal como se encuentran en la naturaleza, los procesos biológicos naturales, el material biológico existente en la naturaleza o aquel que pueda ser aislado, inclusive genoma o germoplasma de cualquier ser vivo natural;*
 - c) *Las obras literarias o artísticas o cualquier otra protegida por el derecho de autor;*

- d) *Los planes, reglas y métodos para el ejercicio de actividades intelectuales, juegos o actividades económico-comerciales;*
- e) *Los programas de ordenadores o el soporte lógico, como tales; y*
- f) *Las formas de presentar información."*

Evidentemente, dentro del listado anterior no se encuentran contempladas las combinaciones ni las composiciones farmacéuticas.

9. En tercer lugar, las combinaciones y composiciones farmacéuticas constituyen materia perfectamente patentable, siempre y cuando sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial. Las siguientes referencias respaldan lo mencionado anteriormente:

SOTO VÁZQUEZ, Ramón, "Plantas Medicinales, Productos Farmacéuticos y Propiedad Intelectual", *Informacéutico*, volumen 16, número 4, julio-agosto, 2009, páginas 12 a 18 señala lo siguiente: "Patentes de **composición**: son las patentes que protegen la composición general de un medicamento, su proceso de obtención y en su caso su uso terapéutico, estas patentes se aplican cuando se realiza una mejora que permite un producto con mayor estabilidad, biodisponibilidad o que soluciona algún problema del principio activo..." (página 16).

CORREA, Carlos, "Pautas para el examen de patentes farmacéuticas", *CEIDIE*:

"Las 'reivindicaciones de **composiciones**' cubren principios activos y excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables, como rellenos, aglutinantes, desintegrantes y lubricantes." (página 6).

"En algunos países, no se aceptan las reivindicaciones de combinaciones salvo que la **combinación** genere un efecto sinérgico nuevo y no obvio, o un efecto bien diferenciado..." (página 8).

10. El opositor agrega que "...un efecto sinérgico nuevo no se considera inventivo como tal, dado que puede ser obvio para una persona versada en la materia, cosa que sucede en el presente caso." Sin embargo, el

opositor no ofrece pruebas o argumentos para sustentar esta afirmación.

11. El opositor cita al Doctor Carlos Correa, quien señala que *"El efecto sinérgico entre dos o más drogas se puede considerar un descubrimiento y no una invención, dado que la sinergia ocurre en el cuerpo y se descubre a través de ensayos clínicos. Asimismo, cabe destacar que, en algunos casos, las reivindicaciones de combinaciones pueden equivaler, en términos prácticos, a reivindicaciones sobre tratamientos médicos (cuya patentabilidad está excluida en la mayoría de los países), cuando sólo brindan un método para administrar una combinación de drogas conocidas. Asimismo, la combinación de drogas para evitar la resistencia particular a una de ellas es una práctica normal en el desarrollo farmacéutico y, por lo general, es evidente para el hombre del oficio de nivel medio"*.

12. Nótese en primer lugar que el Doctor Carlos Correa en su documento manifiesta una mera **posibilidad** del análisis sobre el efecto sinérgico; de hecho todo el párrafo citado hace referencia a algunos casos, es decir, de ninguna manera se puede generalizar lo manifestado por el Doctor Correa para todos los casos relativos a combinaciones sinérgicas. En segundo lugar, el autor emite una recomendación, que de ninguna manera puede considerarse absoluta ni tiene repercusión directa sobre la legislación en materia de patentes, debido a que, como es ya bien sabido, **toda solicitud de patente debe analizarse caso por caso para asegurarse de no privar de manera injustificada al Solicitante de sus derechos.**

Es preciso destacar que el documento del Doctor Carlos Correa presenta un **panorama general** de los criterios de patentabilidad para combinaciones farmacéuticas. El Doctor Correa señala en la sección 2.2 titulada "Combinaciones": *"En algunos países, no se aceptan las reivindicaciones de combinaciones salvo que la combinación genere un efecto sinérgico nuevo y no obvio, o un efecto bien diferenciado..."*. Esto quiere decir que una combinación farmacéutica es perfectamente patentable, siempre y cuando genere un efecto sinérgico novedoso y no obvio.

13.El Doctor Correa también menciona: *"Además, el efecto sinérgico entre dos o más drogas se puede considerar un 'descubrimiento' y no una 'invención', dado que la sinergia ocurre en el cuerpo y se descubre a través de ensayos clínicos"*. Esta frase simplemente expresa que un efecto sinérgico como tal no es patentable, pero no implica que una combinación farmacéutica sinérgica no sea patentable. En realidad, lo que constituye la invención no es "el efecto sinérgico" como tal, sino la combinación de dos o más principios activos, en donde dicha combinación produce un efecto sinérgico que es nuevo y no obvio. De manera análoga, un efecto terapéutico de un compuesto antiinflamatorio no esteroideo (AINE) se puede considerar un descubrimiento, pero esto no quiere decir que el AINE no sea patentable.

14.El documento del Doctor Correa agrega que en algunos casos las reivindicaciones de combinaciones pueden equivaler a reivindicaciones de tratamiento médico, cuando sólo brindan un método para administrar una combinación de drogas conocidas. Esto último no es aplicable a la combinación de la presente solicitud. La materia reclamada no es un método de tratamiento, pues no reclama alguna serie de pasos o indicaciones para tratar una enfermedad o condición. Simplemente, la materia reclamada consiste en un producto que es perfectamente patentable como lo permite la ley.

La recomendación del Doctor Correa consiste en que las combinaciones de principios activos conocidos se deben considerar carentes de actividad inventiva, **a menos que esta combinación presente un nuevo efecto sinérgico no obvio**. Efectivamente, en la combinación formada por ketorolaco y meloxicam, los dos elementos individuales trabajan conjuntamente para lograr **efectos no obvios o previsibles**. Dichos efectos se encuentran debidamente soportados en la descripción y pueden comprobarse de los resultados del estudio preclínico en ratas en las páginas 28 a 34 de la descripción.

15. Con respecto a la falta de Novedad y Nivel Inventivo, LAFRANCOL S.A.S. cita los siguientes documentos:

D1) ES 2332225

D2) US 20080026054

D3) EP 2138174

D4) US 20040087644

D5) WO 2007148950

Aunque estos cinco documentos fueron mencionados en el escrito de oposición, LAFRANCOL S.A.S. no realiza ningún análisis técnico que apoye sus argumentos sobre la supuesta falta de novedad y actividad inventiva.

16. Cabe agregar que los documentos D1 a D5 también fueron señalados en el Informe Preliminar Internacional sobre Patentabilidad realizado por la Oficina Española de Patentes y Marcas para la Solicitud Internacional de Patente No. PCT/IB2012/053157. En dicho Informe Internacional, ninguno de estos documentos fue considerado perjudicial para la novedad y actividad inventiva.

17. No obstante lo anterior, con el fin de aclarar cualquier duda razonable sobre una falta de novedad y/o nivel inventivo de la invención reclamada, el Solicitante desea precisar algunos conceptos que esenciales para un correcto análisis de la patentabilidad de una invención, para después exponer los argumentos en defensa de la patentabilidad, de cara a los documentos citados D1 a D5.

I. ANÁLISIS DE NOVEDAD

La Decisión 486 señala que una invención es nueva cuando no se encuentra comprendida dentro del estado de la técnica. Conviene señalar consideraciones adicionales con respecto a las divulgaciones que afectan a la novedad de una invención reclamada. Una invención carece de novedad si cada elemento de la invención reivindicada se encuentra **explícita** o **intrínsecamente** divulgado en el estado de la técnica. Tanto las divulgaciones explícitas como las divulgaciones intrínsecas son perjudiciales para la novedad de la invención reclamada.

Una **divulgación explícita** es aquel documento que contiene referencia expresa a una determinada característica. Por ejemplo, una divulgación explícita que privaría de novedad a la presente invención sería un

documento que divulgue explícitamente la combinación de ketorolaco y meloxicam, o una composición **exactamente** como se reclama en la actual reivindicación 3.

La falta de novedad puede estar dada por una **divulgación intrínseca**, en el sentido de que al reproducir las enseñanzas del documento citado, la persona experta en la materia **inevitablemente** llegaría a la invención reivindicada. Por ejemplo, si la invención reclamada define la invención por parámetros, y un documento define la misma invención mediante otros parámetros, se dice que dicho documento contiene una divulgación intrínseca. En ese caso, al reproducir las enseñanzas del documento citado, la persona experta en la materia **inevitablemente** llegaría a la invención reivindicada.

De acuerdo con el Capítulo 12 de las Directrices de Búsqueda Internacional y de Examen Preliminar Internacional del PCT, una invención carece de novedad si **cada elemento** o cada etapa, incluyendo cualquier característica implícita para el experto en la materia, está **explícita o intrínsecamente** divulgado en el estado de la técnica. Este mismo capítulo agrega que no se puede establecer que hay divulgación intrínseca sobre la base de probabilidades o posibilidades. Por tanto, **no basta con que sea posible que cierto aspecto sea resultante de un determinado conjunto de circunstancias.**

La presente invención tiene novedad a la luz de los documentos D1 a D5 ya que ninguno de ellos define exactamente a la presente invención, tal como se expone a continuación:

D1) ES 2332225

El documento **D1** divulga formulaciones farmacéuticas sólidas que comprenden la combinación sinérgica de diacereína y meloxicam. La combinación reclamada en las reivindicaciones 1 y 2 actuales es distinta, pues no contiene diacereína. De igual manera, la composición de D1 difiere considerablemente de la composición reclamada en las reivindicaciones 3 a 17, principalmente debido a que la composición de D1 es sólida y la composición reclamada es tópica (semi-sólida). Además, la composición de

D1 no divulga los mismos excipientes que se reclaman en el capítulo reivindicatorio, particularmente la trietanolamina y el agente gelificante.

D2) US 20080026054

Este documento describe una combinación farmacéutica para el tratamiento del dolor que comprende tramadol que es un analgésico opioide, y un antiinflamatorio no esteroideo entre los que se encuentran el ketorolaco y el meloxicam. La combinación reclamada en las reivindicaciones 1 y 2 actuales es distinta, pues no contiene tramadol. De igual manera, las composiciones de D2 difieren considerablemente de la composición reclamada en las reivindicaciones 3 a 17. En los ejemplos 1, 2 y 3 de D2 se divulgan composiciones de liberación retardada en forma de tableta. Puede comprobarse que la composición de D2 es sólida y la composición reclamada es tópica (semi-sólida). En el párrafo [0067] se divulgan tabletas de liberación retardada empleando un proceso de manufactura que involucra granulación y una etapa de formación de recubrimiento. Este proceso también es distinto del proceso reclamado en las reivindicaciones 18 y 19 actuales. Además, la composición de D2 no divulga los mismos excipientes que se reclaman en el capítulo reivindicatorio, particularmente la trietanolamina y el agente gelificante.

D3) EP 2138174

D3 se refiere a una composición farmacéutica que comprende una combinación sinérgica de un agente antiinflamatorio no esteroideo que es ketorolaco y un agente opiáceo que es el tramadol formulada como una tableta sublingual. La combinación reclamada en las reivindicaciones 1 y 2 actuales es diferente de la combinación divulgada en D3, pues no contiene tramadol. Por otro lado, en el ejemplo 2 de D3 se divulgan formulaciones orales, particularmente una tableta sublingual, mientras que la formulación reclamada en las reivindicaciones 3 a 17 es para administración tópica. Además la composición de D3 no incluye los mismos excipientes, particularmente la trietanolamina y el agente gelificante como se reclaman en el nuevo capítulo reivindicatorio.

D4) US 20040087644

El documento D4 se refiere a una composición farmacéutica que comprende una combinación sinérgica de un agente antiinflamatorio no esteroideo que es el ketorolaco y un agente opiáceo que es el tramadol, formulada en forma de cápsulas. La combinación reclamada en las reivindicaciones 1 y 2 actuales es diferente de la combinación divulgada en D4, pues no contiene tramadol. Por otro lado, en los párrafos [0015] a [0018] de D4 se divulga el proceso de elaboración de las cápsulas, donde se comprueba que las formulaciones divulgadas en D4 son diferentes de la composición tópica (semi-sólida) reclamada en las reivindicaciones 3 a 17 y al proceso reclamado en las reivindicaciones 18 y 19. El proceso de D4 involucra mezclar ketorolaco, dióxido de silicio coloidal, tramadol, almidón glicolato de sodio, lactosa, celulosa microcristalina y estearato de magnesio. La mezcla resultante se encapsula. Estos excipientes no corresponden a los excipientes empleados en la composición tópica reclamada. Además, la composición de D4 no incluye trietanolamina y el agente gelificante como se reclama en el nuevo capítulo reivindicatorio.

D5) WO 2007148950

El documento D5 se refiere a una composición sinérgica de ketorolaco con clonixinato de lisina. Este documento también se refiere a una combinación de estos agentes en formulaciones farmacéuticas semi-sólidas como son los geles. La combinación reclamada en las reivindicaciones 1 y 2 actuales es diferente de la combinación divulgada en D5, pues no contiene clonixinato de lisina, sino meloxicam. En lo que se refiere a las reivindicaciones 3 a 17 del nuevo capítulo reivindicatorio, existen algunas semejanzas con la forma de presentación en gel divulgada en D5, pero la composición de este documento no incluye trietanolamina y el agente gelificante como se reclama en el nuevo capítulo reivindicatorio.

II. ANÁLISIS DE NIVEL INVENTIVO

El requisito de nivel inventivo se cumple cuando a una persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente, no hubiese

obtenido la invención reclamada de manera obvia o evidente a partir de las enseñanzas del estado de la técnica.

El significado de nivel inventivo o etapa inventiva está claramente descrito en las Guías de Búsqueda y Examen Preliminar Internacional PCT. En el artículo 13.05 de las Guías mencionadas, se señala que no es correcto como regla general, en el caso de una reivindicación de combinación, argumentar que las características separadas de la combinación, tomadas por sí mismas, son conocidas u obvias y que “por lo tanto” la materia objeto completa es obvia. La única excepción a esta regla es cuando no existe relación funcional entre las características de la combinación, esto es, cuando la reivindicación es únicamente para una yuxtaposición de características y no una verdadera combinación. Sin embargo, la combinación formada por ketorolaco y meloxicam en la presente solicitud, no constituye una mera yuxtaposición de invenciones, ya que los dos elementos individuales (ketorolaco y meloxicam) **trabajan conjuntamente** para lograr un nuevo resultado técnico que además, constituye un efecto inesperado.

D1) ES 2332225

El documento D1 divulga formulaciones farmacéuticas sólidas que comprenden la combinación sinérgica de diacereína y meloxicam. La diacereína es un principio activo conocido por su actividad farmacológica antiartrítica, analgésica y antiinflamatoria.

Las reivindicaciones 1 y 2 definitivamente cumplen con el requisito de altura inventiva a la luz del documento D1, pues dichas reivindicaciones reclaman combinaciones de fármacos con efecto sinérgico, es decir, combinaciones que producen un efecto técnico mayor que la suma de los efectos técnicos de las características individuales. Es cierto que el documento D1 también describe un efecto sinérgico entre dos compuestos, pero los fármacos se administraron por vía **oral (ver página 6, líneas 12-14 de D1)**, mientras que la combinación reclamada mostró efecto sinérgico al administrarse en forma **tópica**. Si una persona versada en la materia hubiera buscado una alternativa a la combinación divulgada en el documento D1, habría estado motivada a hacerlo administrando los fármacos por vía oral, y no en forma tópica.

Por otra parte, la diacereina y el ketorolaco tienen propiedades farmacológicas muy diferentes. La diacereina es un inhibidor de la interleucina-1, indicada para el tratamiento de la osteoartritis. En contraste, el ketorolaco es un AINE de la familia de los derivados heterocíclicos del ácido acético, y es un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas. Si el solicitante hubiera considerado las enseñanzas de D1 buscando sustituir la diacereina por otro fármaco, habría empleado compuestos similares a los que se describen en el documento D1, (por ejemplo, otros inhibidores de la interleucina-1 como el ácido 7-(3-metil-1-piperacínil)-1-ciclopropil-6-fluoro-5-metil-1,4-dihidro-4-oxoquinoleína-3-carboxílico y el ácido 9-fluoro-8-(4-hidroxi-1-piperidinil)-5-metil-6,7-dihidro-1-oxo-1H,5H-benzo[i,j]quinolidina-2-carboxílico, descritos en el documento de patente ES2140531). No es claro cuál es la serie de pensamientos lógicos que llevarían a la persona versada en la materia a sustituir la diacereina por ketorolaco, con una expectativa **razonable** de obtener una combinación sinérgica.

Además la persona versada en la materia sabe que existe una infinidad de antiinflamatorios: desde derivados salicílicos como la aspirina; paraaminofenoles como el paracetamol; derivados pirazólicos como la dipirona o el metamizol; derivados del ácido propiónico como el ibuprofeno, naproxeno, flubiprofeno y el ketoprofeno; oxicams como el meloxicam, tenoxicam y piroxicam; derivados del ácido antranílico como el ácido mefenámico o el clonixinato de lisina; compuestos fenilacéticos como el diclofenaco; metasulfonamidas como la nimesulida; coxibs como el celecoxib y rofecoxib; inhibidores de interleucina, etc. Sería poco factible, si no imposible, buscar todas las combinaciones posibles de meloxicam con la gran cantidad de antiinflamatorios conocidos hasta detectar una combinación sinérgica. Aunque existe la posibilidad de que alguna de estas combinaciones presente efecto sinérgico, la persona versada en la materia no podría inferir cuáles combinaciones tendrán dicho efecto, ya que es imposible determinar *a priori* los efectos de la combinación en el organismo. Esto porque el comportamiento de combinaciones farmacéuticas **es impredecible** incluso para persona con habilidad en la técnica.

A partir del análisis anterior, queda claro que el llegar a la combinación sinérgica meloxicam-ketorolaco no se deduce simple o lógicamente del

estado de la técnica, sino que supone una habilidad o capacidad más allá de la que se espera de un experto en la materia. Por esta razón, las reivindicaciones 1 y 2 cumplen con el requisito de nivel inventivo.

Por su parte, las reivindicaciones 3 a 17 del actual capítulo reivindicatorio también cumplen con el requisito de nivel inventivo a la luz del documento D1. La reivindicación 3 reclama una composición que comprende a) meloxicam o piroxicam; b) ketorolaco, c) un agente gelificante; d) un agente que disocia al agente gelificante; y e) vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables. En ninguna parte del documento D1 se mencionan formulaciones farmacéuticas tópicas, mucho menos en forma de gel o crema. Los excipientes mencionados en este documento (agentes antiadherentes, lubricantes, diluentes, agentes de recubrimiento) corresponden a formulaciones orales, tales como cápsulas y tabletas (ver página 3 línea 58 a página 4 línea 9). Definitivamente, el agente gelificante y el agente que disocia al agente gelificante no se encuentran divulgados ni sugeridos en el documento D1.

D2) US 20080026054

Este documento describe una combinación farmacéutica para el tratamiento del dolor que comprende tramadol que es un analgésico opioide, y un antiinflamatorio no esteroideo entre los que se encuentran el ketorolaco y el meloxicam. Definitivamente la combinación meloxicam-ketorolaco reclamada en las reivindicaciones 1 y 2 no podría vislumbrarse de la divulgación de D2, debido a que la combinación sugerida en D2 es un analgésico opioide y un AINE. Además las combinaciones divulgadas en D2 excluyen la posibilidad de combinar ketorolaco con meloxicam.

Si el solicitante hubiera considerado las enseñanzas de D2 buscando sustituir al tramadol por otro fármaco, como alternativa a la combinación allí divulgada, habría pensado en compuestos similares al tramadol, es decir, analgésicos opioides. No es claro cuál es la serie de pensamientos lógicos que llevarían a la persona versada en la materia a sustituir el analgésico opioide por un antiinflamatorio no esteroideo, con una expectativa **razonable** de obtener una combinación sinérgica.

Por su parte, las reivindicaciones 3 a 17 del actual capítulo reivindicatorio también cumplen con el requisito de nivel inventivo a la luz del documento D2. La reivindicación 3 reclama una composición que comprende a) meloxicam o piroxicam; b) ketorolaco, c) un agente gelificante; d) un agente que disocia al agente gelificante; y e) vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables. En ninguna parte del documento D2 se mencionan formulaciones farmacéuticas tópicas, mucho menos en forma de gel o crema. Los excipientes mencionados en este documento, específicamente en los ejemplos 1, 2 y 3 de D2, corresponden a formulaciones orales sólidas en tabletas. Definitivamente, el agente gelificante y el agente que disocia al agente gelificante no se encuentran divulgados ni sugeridos en el documento D2.

En el párrafo [0067] de D2 se divulgan tabletas de liberación retardada empleando un proceso de manufactura que involucra granulación y una etapa de formación de recubrimiento. Las enseñanzas de D2 definitivamente no podrían motivar a una persona versada en la materia a obtener una composición tópica en forma de gel o crema.

D3) EP 2138174

D3 se refiere a una composición farmacéutica que comprende una combinación sinérgica de un agente antiinflamatorio no esteroideo que es ketorolaco y un agente opiáceo que es el tramadol formulada como una tableta sublingual. Definitivamente la combinación meloxicam-ketorolaco reclamada en las reivindicaciones 1 y 2 no podría vislumbrarse de la divulgación de D3, debido a que las combinaciones divulgadas en D3 excluyen la posibilidad de combinar ketorolaco con meloxicam. Además la combinación sugerida en D3 es un agente opiáceo y un AINE.

Si el solicitante hubiera considerado las enseñanzas de D3 buscando sustituir al tramadol por otro fármaco, como alternativa a la combinación allí divulgada, habría pensado en compuestos similares al tramadol, es decir, analgésicos opioides. No es claro cuál es la serie de pensamientos lógicos que llevarían a la persona versada en la materia a sustituir el analgésico opioide por un antiinflamatorio no esteroideo, con una expectativa **razonable** de obtener una combinación sinérgica.

Por su parte, las reivindicaciones 3 a 17 del actual capítulo reivindicatorio también cumplen con el requisito de nivel inventivo a la luz del documento D3. La reivindicación independiente 3 reclama una composición que comprende a) meloxicam o piroxicam; b) ketorolaco, c) un agente gelificante; d) un agente que disocia al agente gelificante; y e) vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables. En ninguna parte del documento D3 se mencionan formulaciones farmacéuticas tópicas, mucho menos en forma de gel o crema. Los excipientes mencionados en este documento, específicamente en el ejemplo 2 de D3, corresponden a formulaciones orales sólidas en tabletas y cápsulas. Definitivamente, el agente gelificante y el agente que disocia al agente gelificante no se encuentran divulgados ni sugeridos en el documento D3.

D4) US 20040087644

El documento D4 se refiere a una composición farmacéutica que comprende una combinación sinérgica de un agente antiinflamatorio no esteroideo que es el ketorolaco y un agente opiáceo que es el tramadol, formulada en forma de cápsulas. Definitivamente la combinación meloxicam-ketorolaco reclamada en las reivindicaciones 1 y 2 no podría vislumbrarse de la divulgación de D4, debido a que las combinaciones allí divulgadas excluyen la posibilidad de combinar ketorolaco con meloxicam. Además la combinación sugerida en D4 es un agente opiáceo y un AINE.

Si el solicitante hubiera considerado las enseñanzas de D4 buscando sustituir al tramadol por otro fármaco, como alternativa a la combinación allí divulgada, habría pensado en compuestos similares al tramadol, es decir, analgésicos opioides. No es claro cuál es la serie de pensamientos lógicos que llevarían a la persona versada en la materia a sustituir el analgésico opioide por un antiinflamatorio no esteroideo, con una expectativa **razonable** de obtener una combinación sinérgica.

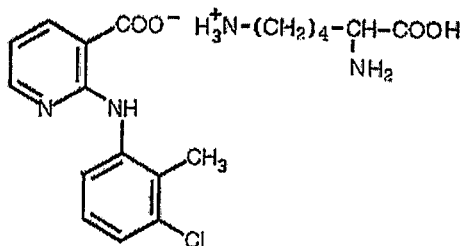
Por su parte, las reivindicaciones 3 a 17 actuales también cumplen con el requisito de nivel inventivo a la luz del documento D4. En ninguna parte del documento D4 se mencionan formulaciones farmacéuticas tópicas, mucho menos en forma de gel o crema. La única composición divulgada en

D4 se encuentra en el párrafo [0014] y comprende como excipientes al dióxido de silicio coloidal, almidón glicolato de sodio, lactosa, celulosa microcristalina y estearato de magnesio. Estos excipientes no habrían podido emplearse para preparar una composición tópica. Además el agente gelificante y el agente que disocia al agente gelificante no se encuentran divulgados ni sugeridos en el documento D4.

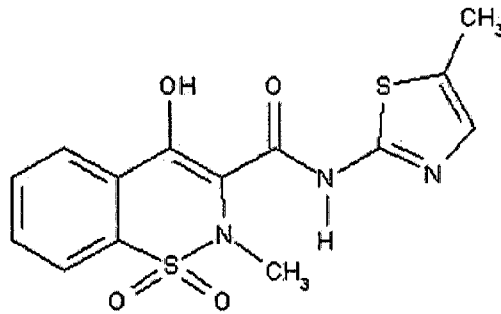
D5) WO 2007148950

Las reivindicaciones 1 y 2 definitivamente cumplen con el requisito de altura inventiva a la luz del documento D5, pues dichas reivindicaciones reclaman una combinación de fármacos con efecto sinérgico, es decir, combinaciones que producen un efecto técnico mayor que la suma de los efectos técnicos de las características individuales. Es cierto que el documento D5 también describe un efecto sinérgico entre dos AINEs, pero en ese caso los fármacos se administraron por vía intraperitoneal, mientras que la combinación reclamada mostró efecto sinérgico al administrarse en forma tópica. Si una persona versada en la materia hubiera buscado una alternativa a la combinación divulgada en el documento D5, habría estado motivada a hacerlo administrando los fármacos por vía intraperitoneal, y no en forma tópica.

Por otra parte, aunque meloxicam y clonixinato de lisina son clasificados como antiinflamatorios no esteroideos, el clonixinato es un analgésico que pertenece al subgrupo de los derivados antranílicos, y en el caso del documento D5 se encuentra en forma de sal de aminoácido. La fórmula estructural del clonixinato de lisina es:



En contraste, el meloxicam es una molécula ácida, por su sustituyente enólico.



Meloxicam

Si el solicitante hubiera considerado las enseñanzas de D5 buscando una combinación de ketorolaco con otro principio activo, habría empleado compuestos similares a los que se describen en el documento D5, (por ejemplo, clonixinato de arginina o incluso otro derivado del ácido antranílico como el ácido mefenámico). No es claro cuál es la serie de pensamientos lógicos que llevarían a la persona versada en la materia a sustituir la sal clonixinato de lisina por meloxicam, que es un compuesto estructuralmente distinto y con propiedades diferentes, con una expectativa **razonable** de obtener una combinación sinérgica.

Además la persona versada en la materia sabe que existe una infinidad de antiinflamatorios no esteroideos además del meloxicam. Sería poco factible buscar todas las combinaciones posibles de ketorolaco con la gran cantidad de AINEs conocidos: desde derivados salicílicos como la aspirina; paraaminofenoles como el paracetamol; derivados pirazólicos como la dipirona o el metamizol; derivados del ácido propiónico como el ibuprofeno, naproxeno, flubiprofeno y el ketoprofeno; oxicams como el meloxicam, tenoxicam y piroxicam; derivados del ácido antranílico como el ácido mefenámico o el clonixinato de lisina; compuestos fenilacéticos como el diclofenaco; metasulfonamidas como la nimesulida; coxibs como el celecoxib y rofecoxib; etc. Aunque existe la posibilidad de que alguno de estos AINEs tenga efecto sinérgico al combinarse con ketorolaco, la persona versada en la materia no podría inferir cuáles combinaciones tendrán dicho efecto, ya que es imposible determinar *a priori* los efectos de la combinación en el organismo. Esto porque el comportamiento de combinaciones farmacéuticas **es impredecible** incluso para persona con habilidad en la técnica.

A partir del análisis anterior, queda claro que el llegar a la combinación sinérgica meloxicam-ketorolaco no se deduce simple o lógicamente del estado de la técnica, sino que supone una habilidad o capacidad más allá de la que se espera de un experto en la materia. Por esta razón, las reivindicaciones 1 y 2 cumplen con el requisito de nivel inventivo.

La reivindicación independiente No. 3 y sus cláusulas dependientes también cumplen con el requisito de nivel inventivo a la luz del documento D5. La reivindicación 3 reclama una composición que comprende a) meloxicam o piroxicam; b) ketorolaco, c) un agente gelificante; d) un agente que disocia al agente gelificante; y d) vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables. En ninguna parte del documento D5 se mencionan formulaciones farmacéuticas tópicas, mucho menos en forma de geles. Aunque algunos de los excipientes mencionados en este documento coinciden con los divulgados en la presente solicitud, estos excipientes no se encuentran reclamados en la reivindicación independiente 3. Definitivamente, el agente gelificante y el agente que disocia al agente gelificante no se encuentran divulgados ni sugeridos en el documento D5.

Combinación de cualquiera de los documentos D1 a D5

No existe motivo alguno por el que un técnico en la materia se viese motivado a combinar cualquiera de los documentos D1 a D5 para llegar obtener la presente invención. Considerando a D5 como el documento más cercano a la invención reclamada, una persona con conocimientos medios en la técnica, buscando una alternativa a la combinación ketorolaco-clonixinato de lisina, probablemente estaría motivada a sustituir el clonixinato de lisina por otro compuesto. Los documentos D2, D3 y D4 motivarían a la persona versada a buscar una combinación con ketorolaco y otro analgésico opioide, pero no con un antiinflamatorio no esteroideo. Por otro lado, las enseñanzas de los documentos D1 y D5 no son propiamente combinables, desde el momento que divulgan invenciones sin elementos en común.

Como complemento de los argumentos de altura inventiva, el solicitante presenta a continuación un análisis basado en el método problema-solución para la evaluación de la altura inventiva, a fin de demostrar que existe un

problema técnico que la presente invención resuelve de manera no obvia o evidente, tal como se explica a continuación.

Al administrar ketorolaco con otro principio activo suelen presentarse problemas de estabilidad. Se ha demostrado que la estabilidad de ketorolaco disminuye significativamente en presencia de sustancias ácidas. Por otro lado el derivado de oxicam es prácticamente insoluble en agua, pero su solubilidad aumenta conforme aumenta el pH. De manera que resulta deseable tener una composición, en este caso para administración tópica, con un pH alcalino para que los principios activos, especialmente el derivado de oxicam, se mantengan disueltos y la composición resultante tenga la transparencia deseada. De lo contrario, a un pH menor a 8 el derivado de oxicam puede cristalizarse.

Sin embargo, es complicado mantener una composición tópica con un pH lo suficientemente básico para mantener en solución a los dos principios activos y que a su vez la composición sea lo suficientemente viscosa (requisito importante para formulaciones tópicas). Es sabido por el experto en la técnica que el pH ideal para mantener la viscosidad deseada en una composición tópica, como por ejemplo un gel, es de 5 a 7. La composición tópica pierde viscosidad a valores de pH mayores a 8.

De manera que el problema técnico a resolver consiste en preparar una composición farmacéutica tópica a un pH donde puedan coexistir meloxicam y ketorolaco o piroxicam y ketorolaco, manteniendo la debida transparencia de dicha composición, pero sin afectar a la viscosidad.

Los problemas antes mencionados se resuelven en primer lugar gracias al ajuste del pH hasta un límite superior de estabilidad lo suficientemente básico para mantener las propiedades fisicoquímicas de los principios activos inalteradas, pero lo suficientemente ácido para mantener la viscosidad del gel a un nivel aceptable, y en segundo lugar, por la presencia de un agente que funciona como disociante o desdoblante del agente gelificante, y como agente alcalinizante. Este agente es la trietanolamina. Los resultados de las tablas 7 y 8 de la descripción, permiten comprobar la importancia de la etanolamina dentro de la composición tópica.

En ninguna parte de los documentos D1 a D5 se menciona o se sugiere el uso de agentes que mejoren los problemas de estabilidad tanto de los principios activos, como de la composición tópica, manteniendo niveles aceptables de viscosidad.

De acuerdo a lo anterior, se considera que la presente invención tiene Nivel Inventivo a la luz de los documentos D1 a D5 solos o en combinación.

Pretensión:

Desestimar la oposición presentada por la Opositora y conceder la patente de invención que se solicita a través del expediente de la referencias, toda vez que la invención reclamada en la presente solicitud de patente es susceptible de protección ya que cumple con los requisitos de patentabilidad.

Notificaciones:

Recibiré notificaciones en la secretaría de su despacho; en mis oficinas de abogado ubicadas en la Calle 67 No. 7 - 35, oficina 1204, teléfono 3192900, fax 3210295, Bogotá D.C., Colombia; o al correo electrónico apenaranda@gpzlegal.com.

Atentamente,



MAURICIO JARAMILLO C.
C.C. 80.421.942 de Bogotá
T.P. 74.555 del C.S.Jra.

apu

Adjunto: Nuevo pliego reivindicatorio.

REIVINDICACIONES

1. Una combinación farmacéutica que comprende un analgésico y un antiinflamatorio, o sus sales farmacéuticamente aceptables, caracterizada porque el antiinflamatorio es meloxicam y el analgésico es ketorolaco.

2. Una composición farmacéutica que comprende la combinación de la reivindicación 1 y vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

10 3. Una composición farmacéutica para administración tópica, caracterizada porque comprende: a) un antiinflamatorio seleccionado de meloxicam o piroxicam, o sus sales farmacéuticamente aceptables; b) ketorolaco, o sus sales farmacéuticamente aceptables; c) al menos un agente gelificante; d) al menos un agente que disocia al agente gelificante; y vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables, en donde el agente que disocia al agente gelificante es trietanolamina.

20 4. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 3, caracterizada porque comprende de 0.1 a 10g de ketorolaco, o sus sales farmacéuticamente aceptables, por cada 100g de dicha composición.

5. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 3, caracterizada porque comprende de 0.2g a 5g

22

de meloxicam, o sus sales farmacéuticamente aceptables, por cada 100g de dicha composición.

6. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 3, caracterizada porque comprende de 0.5g a 5.20g de piroxicam, o sus sales farmacéuticamente aceptables, por cada 100g de dicha composición.

7. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 3, caracterizada porque está formulada en forma de gel, crema, ungüento ó pasta.

10 8. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 3, caracterizada porque el agente que disocia al agente gelificante mantiene el pH de 7.0 a 10.0 en dicha composición.

15 9. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 3, caracterizada porque comprende de 2.5 mg a 3.8mg de agente que disocia al agente gelificante por cada 100mg de dicha composición.

20 10. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 3, caracterizada porque comprende de 0.5 a 1.5 mg de agente que disocia al agente gelificante por cada 100mg de dicha composición.

11. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 3, caracterizada porque además comprende: un

22

vehículo, agente dispersante, conservador, cosolvente
alcohólico, agente humectante y/o agente emulsionante.

12. La composición farmacéutica de conformidad con la
reivindicación 11, caracterizada porque el agente dispersante
5 se selecciona de propilenglicol, polietilenglicol o derivados
de glicoles, parafina líquida, polímeros de ácido vinílico,
entre otros.

13. La composición farmacéutica de conformidad con la
reivindicación 11, caracterizada porque el agente conservador
10 se selecciona de: parabenos, etilparabeno, metilparabeno,
butilparabeno, benzoato de sodio, entre otros.

14. La composición farmacéutica de conformidad con la
reivindicación 3, caracterizada porque el agente gelificante
se selecciona de: polímeros de ácido vinílico, lutrol,
15 hidroxipropilcelulosa, entre otros

15. La composición farmacéutica de conformidad con la
reivindicación 11, caracterizada porque el cosolvente se
selecciona de: alcohol etílico, alcohol isopropílico,
metanol, entre otros.

20 16. La composición farmacéutica de conformidad con la
reivindicación 11, caracterizada porque el agente humectante
se selecciona de: glicerina, sorbitol, polietilenglicol,
entre otros.

17. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 11, caracterizada porque el agente emulsionante se selecciona de: aceite de castor, cremophor RH40, Novemer, lecitina de soya, twens, entre otros; regulador o modulador buffer: excipientes orgánicos como ácido láctico, trietanolamina u otros.

18. Un proceso para preparar una composición farmacéutica en forma de gel que contiene a) ketorolaco y b) meloxicam o piroxicam caracterizado porque comprende las etapas de:

a) Mezclar y dispersar el agente gelificante o viscosante en agua purificada hasta su completa homogeneidad;

b) Mezclar y disolver el cosolvente alcohólico y el conservador; agregar el agente dispersante, el agente humectante, el agente emulsionante y meloxicam o piroxicam, o sus sales farmacéuticamente aceptables, hasta homogeneidad; ajustar a un pH entre 8 y 8.5; estabilizar con la adición del agente que disocia al agente gelificante o agente estabilizante;

c) Combinar la mezcla del inciso b) con la dispersión del agente gelificante del inciso a); agitar hasta homogeneidad y gelificación; y

75

d) Disolver ketorolaco, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en agua; y adicionar lentamente dicha solución a la mezcla del inciso c).

19. Un proceso para preparar la composición farmacéutica en forma de crema que contiene a) ketorolaco y b) meloxicam o piroxicam, caracterizado porque comprende las etapas de:

a) Ajustar el pH de agua a 8.0 y dispersar el agente gelificante o viscosante;

b) Colocar el agente dispersante y el agente humectante; añadir lentamente el agente que disocia al agente gelificante o estabilizante y el agente emulsionante; homogenizar la mezcla lentamente; dispersar ketorolaco o sus sales farmacéuticamente aceptables y, posteriormente, meloxicam o piroxicam, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; y

c) Añadir la mezcla del inciso a) a la mezcla del inciso b) de forma lenta, con agitación vigorosa entre 5000 y 7000 r.p.m. hasta obtener una mezcla homogénea.

25