

Buenos Aires, 19 de julio de 2004

Señor Presidente del
Instituto Nacional de la Propiedad Industrial
Dr. Mario Roberto Aramburu

S / D

....., venimos a formular observaciones contra la procedencia de la solicitud de patente **AR 020015 A1, (P990106069)** "*Composiciones farmacéuticas de celecoxib, y uso de las mismas para la fabricación de un medicamento*" presentada por G.D.SEARLE & CO., con **prioridad US60/110333** (30/11/1998) publicada en el Boletín de Marcas y Patentes 1975/439 de ese Instituto del 27 de marzo de 2002.

Fundamento de esta presentación.

De conformidad con el Art. 28, último párrafo de la ley 24.481 y modif.(t.o Dec. 260/96) "cualquier persona" puede formular observaciones fundadas respecto de una solicitud de patente publicada.

Falta de novedad y altura inventiva.

Es de señalar que el ejercicio de los derechos que conferiría la solicitud **AR 020015 A1, (P990106069)**, en el supuesto caso que ésta fuera concedida, tendría el efecto de extender la protección de un compuesto anteriormente revelado, como lo es celecoxib, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, cuya actividad ya era conocida a la fecha de la prioridad invocada por la solicitud en estudio.

Esto es así, ya que la solicitud en cuestión intentaría reivindicar una composición farmacéutica que contiene el compuesto arriba mencionado como principio activo, junto con otros componentes de uso conocido en la Industria Farmacéutica.

La primera reivindicación de la solicitud que nos ocupa, hace mención a:

- 1- *"Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende una o más unidades de dosis individuales, sólidas y oralmente administrables, cada una de las cuales comprende celecoxib en partículas en una cantidad de aproximadamente 10 a 1000 mg en mezcla íntima con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, y tiene una distribución de tamaños de partícula de celecoxib de manera tal que la D_{90} de las partículas es menor que 200 μm , preferiblemente menos de 100 μm , muy preferiblemente menos de 40 μm y más preferiblemente menos de 25 μm , en la dimensión más larga de dichas partículas".*

Del análisis de la memoria descriptiva se desprende que el compuesto denominado Celecoxib, es un compuesto conocido. Tal

es así, que los mismos autores reconocen en la página 1, párrafo 2, de la memoria de la solicitud del caso:

"El compuesto 4-[5-(4-metilfenil)-3-trifluorofenil]-1H-pirazol-1-il]-bencensulfonamida (también referido en la presente como celecoxib) fue previamente reportado por Talley et al., Patente Norteamericana N°5,666,823, la cual describe y reivindica una clase de 1,5 diarilpirazoles y sus sales junto con los procesos para la preparación de tales compuestos." En la página siguiente los autores señalan que el documento arriba nombrado "...contiene referencias generales a formulaciones para la administración de estos 1,5-diarilpirazoles, tales como tabletas y cápsulas."

Se debe señalar como error el número consignado en la memoria correspondiente a la patente US 5,666,823, que es en realidad US 5,466,823.

Más adelante y también en la página 3 de la memoria, los autores aportan una serie de datos, que muestran a las claras que el compuesto de nombre genérico celecoxib, su actividad en el tratamiento de la osteoartritis y la artritis reumatoidea, al igual que las formulaciones de administración oral, eran conocidas a la fecha de la prioridad invocada por la solicitud en estudio.

Debemos mencionar que existen dos patentes, que resultan de interés por encontrarse relacionadas con la patente original de **celecoxib US 5,466,823** con prioridad **US1993000160594** del 30/11/93. Estas son las patentes **US 5,563,165 y US 5,760,068**.

En la memoria descriptiva de la patente **US 5,563,165**, se anticipa la administración por vía oral, en forma de cápsulas o tabletas, de la droga celecoxib, cuando bajo el título "Biological Evaluation" página 44, líneas 8-59 se especifica que, para la administración oral la composición farmacéutica puede tomar la forma de tabletas, cápsula, suspensión o líquido, señalando que esta composición farmacéutica puede ser hecha preferentemente en forma de **dosis única**, conteniendo una cantidad particular de ingrediente activo.

Se aclara que la dosis es dependiente de una serie de factores que los autores enumeran, destacando que la composición farmacéutica puede contener el ingrediente activo en un rango de alrededor de 0.1 a 2000 mg, indicándose **dosis preferenciales de 1 mg a 100 mg y dosis únicas preferentemente de 1 mg a 20 mg/Kg de peso.**

Se hace mención además a que el compuesto de la invención puede ser combinado corrientemente con uno o más adyuvantes apropiados para la ruta de administración indicada, enumerándose a continuación los excipientes con los que puede mezclarse.

También se hace mención a que las cápsulas o tabletas pueden contener una formulación para liberación controlada.

Como se puede observar, no hay novedad en el hecho de fabricar, como forma farmacéutica de administración oral, cápsulas o tabletas de celecoxib que comprenden una cantidad de principio activo dentro de un rango que va de 10 a 1000 mg, rango que se encontraba ya comprendido dentro del revelado en la patente US 5,563,165.

Tampoco es novedoso el hecho de utilizar para la fabricación de cápsulas o tabletas excipientes como lactosa, polivinilpirrolidona, estearato de magnesio, etc. Todos ellos se encontraban ya mencionados como excipientes de uso habitual en la patente antes mencionada.

Además, del análisis de la memoria descriptiva de la patente **US 5,760,068**, en la que se reivindica un método terapéutico que utiliza celecoxib, se desprende que también en este documento se hace mención a las características de las cápsulas o tabletas de celecoxib que son administradas por vía oral, las dosis preferidas a utilizar, como así también los adyuvantes adecuados (columnas 96 y 97)

Es decir que nuevamente se anticipa la administración por vía oral de celecoxib utilizando tabletas como forma farmacéutica.

Por lo anteriormente señalado debemos concluir que no es novedoso el objeto de la presente solicitud.

Sin perjuicio de lo anteriormente mencionado, debemos también mencionar que tal como se encuentra redactada la cláusula principal, donde se hace mención a una dosis particular (anteriormente revelada como ya se señaló) sólida y oralmente administrable, podría estar refiriéndose a un método de tratamiento objeto no patentable de acuerdo con la ley de patentes en vigor.

Este hecho se refuerza cuando los autores definen, en la página 25 tercer párrafo de la memoria, el término "unidad de

dosis" como: "...se refiere a una cantidad de una composición farmacéutica pretendida para una sola administración, para el tratamiento de un sujeto que sufre de un trastorno mediado por la ciclooxigenasa-2. Cada unidad de dosis típicamente comprende celecoxib más los materiales de vehículo farmacéuticamente aceptable."

También se hace referencia en la cláusula principal a un tamaño de partícula determinado, es así que los autores en la página 12, primer párrafo de la memoria señalan al respecto que : "La reducción del tamaño de la partícula del celecoxib como se estableció anteriormente, mejora en general la biodisponibilidad del mismo."

De la lectura del párrafo anterior podría inferirse que se intenta presentar como inventivo el hecho de utilizar, en una formulación farmacéutica, el principio activo micronizado.

Por esa razón debemos señalar que:

- Es de público conocimiento que la droga **celecoxib** presenta problemas fisicoquímicos para una buena disolución, los mismos autores consignan este hecho en la memoria descriptiva.

- También es conocido por el hombre del oficio que, en el caso de administrarse oralmente, la disolución del principio activo puede ser limitante para la velocidad y extensión (cantidad) de fármaco que se absorbe desde el medicamento,

En la bibliografía especializada encontramos que el proceso de absorción generalmente ocurre por difusión pasiva y que

está controlado por la velocidad de disolución de los fármacos en los medios gastrointestinales.

Como herramienta de evaluación se utiliza la ecuación de Noya y Withney (fines del siglo XIX modificada a principio del siglo XX) que describe cuantitativamente la velocidad de disolución y establece que la disolución y el área superficial son parámetros relevante en el proceso de disolución.

$$dA/dt = KS(C_s - C) \quad \text{donde}$$

A= cantidad de droga en solución,

K= cantidad de velocidad de disolución intrínseca

S= superficie

C_s = concentración de una solución saturada de la droga

C = concentración de la droga en el tiempo t.

Teniendo en cuenta que la superficie S= 1/diámetro.

De la ecuación se desprende una relación directamente proporcional entre el área superficial y la velocidad de disolución, es decir a mayor área superficial mayor velocidad de disolución. (Remington "Farmacia" Tomo 1, Cap 34 y Cap 83 (pag 2222), 19 Ed. Editorial Médica Panamericana 1995).

Como ya se señaló, al poseer celecoxib una baja solubilidad, existen grandes posibilidades de que presente problemas de biodisponibilidad. En estos casos el experto recurre a tecnologías adecuadas para solucionar el problema, o sea incrementar la disolución. Por ejemplo entre otros:

1- Incrementar el área superficial, esto puede hacerlo por micronizado, es decir utiliza la técnica que permite reducir el tamaño de la partícula aumentando de este modo el área superficial (Si una esfera de determinada superficie se divide en muchas esferitas sumamente pequeñas, la suma de las superficies de todas las esferitas, será mayor que la superficie de la esfera original), esto produce beneficios tales como aumentar la velocidad de disolución y mejorar la uniformidad de contenido.

Además se encuentra demostrado que la velocidad de absorción, el color, sabor, textura y estabilidad dependen en mayor o menor grado del tamaño y la distribución de las partículas. (Remington "Farmacia" Tomos 1 y 2, Capítulos 34 y 83, 19 Ed. Editorial Médica Panamericana (1995).

De acuerdo con todo lo expuesto, podemos concluir que la mera modificación del tamaño de partícula de un compuesto es algo que le resulta familiar al experto en formulaciones farmacéuticas, del mismo modo que todo lo referente a las características que debe presentar un compuesto para lograr su mejor compresión y manipulación, como así también el tipo de instrumental o maquinarias necesarias para ello. Estos temas se encuentran ampliamente discutidos en bibliografía básica de consulta para el experto como puede ser: Remington "Farmacia" Tomos 1 y 2, 19 Ed. Editorial Médica Panamericana 1995).

En consecuencia, no era inventivo para el hombre del oficio, reducir el tamaño de la partícula para aumentar la velocidad de disolución y así mejorar la biodisponibilidad del activo.

2- Otra forma de aumentar la disolución podría ser mediante el agregado de disolventes hidrosolubles como lactosa o celulosa microcristalina, o bien por coprecipitación con Povidona como se explica ampliamente en Remington "Farmacia" Tomo 1 y 2, 19 Ed. Editorial Médica Panamericana (1995).

3- La formación de sales farmacéuticamente aceptables es otro método utilizado para aumentar la solubilidad de una droga.

Es de destacar que, en realidad, este tipo de evaluaciones se realiza en una etapa temprana de preformulación, donde el técnico evalúa el tamaño y forma de los cristales, disolución, etc. Esto es así porque del mismo modo que es conocido que las características físicas de la droga pueden alterar la biodisponibilidad, también es conocido, a raíz de que fue objeto de estudio en la década del '60, que una mala formulación de comprimidos y cápsulas podría causar una marcada reducción de la biodisponibilidad y una alteración de la respuesta clínica.

Remington "Farmacia" Tomo 1 y 2, 19 Ed. Editorial Médica Panamericana (1995).

Por todo lo hasta aquí expuesto, el señor Examinador debería rechazar la solicitud de patente en estudio **AR 020015 A1, (P990106069)** por carecer de los requisitos de novedad y actividad inventiva.

Además debemos señalar que en la cláusula N°2 se caracteriza la formulación farmacéutica en relación a mediciones de biodisponibilidad como se puede leer:

"2-La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque tiene una biodisponibilidad relativa de celecoxib no menor de aproximadamente 50%, preferiblemente no menor de aproximadamente 70%, en comparación con una solución oralmente administrada que contiene la misma dosis de celecoxib."

Debemos señalar nuevamente que también, desde hace muchos años, es conocido por el profesional en formulaciones farmacéuticas que el uso de determinados excipientes puede modificar las condiciones de biodisponibilidad de un medicamento. Remington "Farmacia" Tomo 2, Cap. 92, 19 Ed. Editorial Médica Panamericana (1995).

Como se puede observar, todos estos procedimientos para aumentar la velocidad de disolución de fármacos con escasa solubilidad, son conocidos desde hace muchos años y las técnicas para evaluar los mismo fueron incorporados en la USP XX Ed. (1980) (Farmacopea de Estados Unidos), es decir que para una persona normalmente versada en formulaciones farmacéuticas, se habrían derivado de manera evidente del estado de la técnica, la realización que la solicitud de patente **AR 020015 A1 (P990106069)** protege.

Ya anteriormente se señaló que, para el experto en formulaciones farmacéuticas, resulta conocido que el uso de determinados excipientes puede modificar las condiciones de biodisponibilidad de un medicamento.

Al hablar de Biodisponibilidad nos estamos refiriendo a un término absoluto que indica la medición de la velocidad real

y la cantidad (extensión) de droga que llega a la circulación general a partir de una forma farmacéutica administrada.

En consecuencia, en la titulación (análisis) de la dosis administrada, el objetivo es lograr y mantener un nivel sanguíneo (de la droga) que exceda el nivel eficaz mínimo necesario para la respuesta, pero que no exceda el nivel tóxico mínimo.

- Remington "Farmacia" Tomo 1 y 2, 19 Ed. Editorial Médica Panamericana (1995).

Como ya se señaló, la extensión y la velocidad de absorción de la droga pueden ser afectados por la forma farmacéutica. Además, para el experto en formulaciones es conocido que la curva de la concentración sérica (sangre o plasma) en el tiempo es el punto focal de la evaluación de biodisponibilidad.

El experto tiene conocimiento que para que una droga sea absorbida, primero tiene que entrar en disolución. Como el profesional a cargo de la formulación farmacéutica conoce que tanto las características físicas de la droga como la composición de la cápsula o tableta, pueden tener efecto sobre las velocidades de desintegración, desagregación y disolución de la droga, podrá entonces, modificando alguna de ellas o ambas, obtener una velocidad de absorción y niveles sanguíneos resultantes de la droga que considere adecuados.

De todo lo anteriormente señalado se infiere que poder determinar el tiempo en que se alcanza el máximo de concentración (de la droga en sangre), lograr una permanencia en el tiempo de cierta cantidad de droga (en sangre) o lograr alcanzar una concentración máxima adecuada (en sangre) etc.,

depende de una buena formulación, es decir de haber elegido acertadamente los excipientes a utilizar con una droga determinada.

Debemos señalar que esto se encuentra ampliamente documentado en la bibliografía citada, pudiendo el hombre del oficio lograrlo con las indicaciones del arte previo.

Por todo lo anteriormente mencionado, nada hay de inventivo en la solicitud de patente **AR 020015 A1 (P990106069)**.

En consecuencia, es de destacar que no quedan dudas, luego de todo lo anteriormente señalado, que hoy se intenta proteger como algo novedoso e inventivo, aquello que ya se encontraba ampliamente revelado al momento de la prioridad reivindicada en la solicitud de patente **AR 020015 A1 (P990106069)**.

Es pues verosímil sostener, como lo hacemos en el presente escrito, que nadie puede venir ahora a beneficiarse válidamente de una patente sobre una composición farmacéutica que comprende, como ingrediente activo un compuesto conocido, al igual que sus propiedades, con la única modificación del tamaño de partícula respecto de composiciones anteriores que se encuentran en el mercado.

El Art. 4 de la Ley 24.481 dispone que "serán patentables las invenciones de productos o de procedimientos, siempre que sean nuevas, entrañen una actividad inventiva y sean susceptibles de aplicación industrial"

No hay novedad cuando se ha divulgado el conocimiento reivindicado antes de la fecha de solicitud o su prioridad. La divulgación incluye hacer accesible al público tal conocimiento por cualquier medio "de difusión o información".

Por otra parte, el requisito de actividad inventiva, desarrollado por la jurisprudencia bajo la Ley 111 y expresamente previsto en la actual Ley de Patentes, supone que el invento no debe ser evidente (a la fecha de la solicitud relevante) para una persona normalmente versada en la materia técnica respectiva. Para juzgar la existencia de este requisito, es "sumamente significativo el efecto sorprendente e inesperado del invento" (Poli Iván, "El mérito inventivo en el derecho argentino" en Revista del Derecho Industrial, Año 4, N°10, 1982, p.87).

No obstante, este efecto "sorprendente e inesperado" está totalmente ausente en el caso de la solicitud **AR 020015 A1, (P990106069)**. Reiteramos que aún cuando la composición reivindicada no hubiera sido anteriormente descrita en su totalidad, cualquier técnico con conocimientos medios, puede elegir el tamaño de partícula adecuado para lograr, utilizando la información revelada con anterioridad a la fecha de la prioridad invocada, la composición farmacéutica reivindicada.

Por lo tanto, la pretendida invención de la solicitud **AR 020015 A1, (P990106069)**, carece de novedad y altura inventiva.

Por lo tanto, nuevamente deberá aquí también concluirse que la reivindicación 1 conjuntamente con sus reivindicaciones

subordinadas, no son novedosas ni inventivas frente al arte previo más cercano.

Por otro lado las reivindicaciones 6-8 se refieren a objetos no patentables de acuerdo con la ley en vigor, como son los métodos terapéuticos y los usos de productos conocidos para fabricar medicamento útiles en métodos de tratamiento particulares.

Por consiguiente, el Señor Examinador deberá rechazar la patentabilidad del objeto de la reivindicación 1 y de todas y cada una de las reivindicaciones secundarias que se incluyen en la solicitud AR 020015 A1, (P990106069).

- Queremos también mencionar que la patente europea EP 1049467 B1, cuya concesión fue publicada el 09 de octubre de 2002, a la que los autores han ajustado las reivindicaciones de la solicitud **AR 020015 A1 (P990106069)**, se encuentra soportando tres pedidos de oposición a su concesión ante los tribunales europeos, habiéndose fijada fecha para una audiencia oral a principios del año 2005.

Petitorio:

Por todo lo expuesto, solicitamos:

a) Se nos tenga por presentados en el carácter invocado.

b) Se tengan por formuladas las observaciones contra la procedencia de la solicitud de patente **AR 020015 A1, (P990106069)** "*Composiciones farmacéuticas de celecoxib, y uso de las mismas para la fabricación de un medicamento*" presentada por G.D.SEARLE & CO., publicada en el Boletín de Marcas y Patentes 1975/439 de ese Instituto del 27 de marzo de 2002.

c) Oportunamente se tengan en cuenta las observaciones formuladas y se rechace la solicitud observada, haciendo reserva desde ya de las acciones legales que correspondan para el caso de concesión de la patente y del caso federal.