

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 700 4814
Fax in U.S.A.: (1-305) 381 9660

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

**No. 04-003298-00015-0000**

Fecha: 2008-11-28 16:30:50 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 6

Trámite : 011
Evento : 379
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 04-003298
Asunto : Solicitud de patente para: **OXAZOLIDINONAS
SUBSTITUIDAS PARA TERAPIA DE COMBINACIÓN**
Solicitante : BAYER HEALTHCARE AG
Clase : A61K 031/422, A61K 031/435
Fecha solicitud: 19 de enero de 2004

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes identificado me refiero al oficio No. 9720 notificado por fijación en lista del 25 de julio de 2008.

2. Mediante memorial radicado el día 14 de octubre de 2008 solicité plazo de treinta (30) días para atender el oficio No. 9720.

3. Mediante oficio No. 9720 se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Atiendo a las observaciones de la manera siguiente:

3.1 Nivel inventivo

De acuerdo con el Examinador, la combinación de los documentos D1: AU74402 y ES 2219706 podría afectar el nivel inventivo de la presente solicitud.

Se ha establecido que D2 es el documento más cercano, por cuanto revela otros inhibidores del factor Xa que pueden ser combinados con agentes antiplaquetarios, preferiblemente aspirina y ticlopidina. Según el Examinador, este documento señala que estas combinaciones pueden

proporcionar una mayor eficacia frente a los compuestos por sí solos y pueden permitir el uso de dosis menores.

Por su parte se menciona que D1 revela inhibidores del factor Xa y señala que es posible combinar al menos uno de estos compuestos con uno o más compuestos activos si es apropiado para el tratamiento de enfermedades tromboembólicas.

El examinador ha afirmado que la presente solicitud no parece conceder un efecto técnico inesperado o sorpresivo, porque los inhibidores del factor Xa ya habían sido divulgados y ya se conocía la posibilidad de su combinación con otros agentes terapéuticos tales como la aspirina o el clopidogrel.

Adicionalmente, en respuesta a los argumentos presentados en respuesta al primer oficio, el Examinador ha señalado que:

- Los resultados en relación con el porcentaje de reducción de trombos pueden ser tenidos en cuenta para predecir el efecto a esperar cuando los compuestos son administrados en forma combinada.
- Es sabido por los expertos en la materia que cuando se administran sustancias activas combinadas que buscan el mismo fin, generalmente es para obtener un aumento de nivel del mismo efecto o para reducir la dosis de cada compuesto, respecto a la dosis usual.
- La única forma de poder evaluar si existen o no ventajas en la combinación de compuestos es analizar datos cuantitativos del efecto antitrombótico de cada compuesto por separado y de la combinación de éstos, bajo las mismas condiciones de ensayo, para evaluar si el resultado de la combinación se debe a: un efecto mayor al aditivo (sinérgico), que tendría nivel inventivo.

4. Con el objeto de subsanar las objeciones presentadas por el Examinador, presentamos a continuación los siguientes argumentos a favor del nivel inventivo de la presente solicitud:

Manual Andino
En primer lugar se desea llamar la atención sobre lo que precisa el Manual Andino de Patentes en relación con los indicios de la

340

existencia de nivel inventivo, para la cual indica el carácter inesperado del resultado.

Adicionalmente se debe tener en cuenta que de acuerdo con el Manual Andino de Patentes, el método problema-solución que debe seguirse para determinar si una invención tiene o no nivel inventivo, está dirigido a contestar la siguiente pregunta:

"la pregunta a contestar es si teniendo en cuenta el estado de la técnica en su conjunto existe alguna indicación que lleve a la persona versada en la materia a modificar o adaptar el estado de la técnica más cerca para resolver el problema técnico, de tal forma que llegue a un resultado que estuviera incluido en el tenor de las reivindicaciones".

Por lo tanto, el Manual y el método problema-solución son muy claros en señalar que la conclusión sobre la falta de nivel inventivo de una invención solamente es posible si **existen enseñanzas o sugerencias claras en el estado del arte sobre la solución al problema técnico que pretende aportar la invención en cuestión.**

② Se tiene entonces que para la presente solicitud, tanto la oxazolidinona como el compuesto del otro principio activo, el cual hace parte de la combinación, no tienen efecto sobre el organismo en la dosis administrada, si estos compuestos son administrados en dosis individuales. Esto es demostrado por los datos de la tabla 2 (página 52 de la descripción, línea 15) así como por los datos presentados en respuesta al primer oficio y relacionados con la aspirina. Es relevante indicar que la dosis individual de cada uno de los compuestos de la combinación no posee efecto sobre el organismo si son administrados de forma separada.

A este respecto deseamos citar lo indicado por la descripción con respecto a la tabla 2 (página 52 última línea a página 53 línea 11): Como se muestra en la tabla 2, con la combinación de una oxazolidinona de fórmula (I) como el compuesto del ejemplo 44 [compuesto presente en las reivindicaciones] con un inhibidor de la agregación plaquetaria como clopidogrel **se obtiene un efecto sinérgico**, es decir ambos compuestos de refuerzan mutuamente en su efecto. **En la dosificación individual ambos compuestos fueron ineficaces a la dosis examinada.** La combinación de ambos compuestos condujo por el contrario a una

CAVELIER

ABOGADOS

significativa reducción del peso del trombo. Mediante la combinación de oxazolidinonas de fórmula (I) con una sustancia inhibidora de la agregación plaquetaria puede por consiguiente mejorarse considerablemente la terapia antitrombótica.

Para determinar la ineficacia de la administración individual de cada uno de los compuestos se realizaron pruebas experimentales que a través del test Student permitieron revelar que para valores de $p > 0,05$ el compuesto probado no exhibe ningún efecto. La tabla 2 demuestra entonces que la dosis individual de cada uno de los compuestos generaron un $p > 0,05$ mientras que para la combinación de las mismas dosis sí hay efecto, es decir un valor de $p < 0,05$.

El mismo Examinador ha indicado que la única forma de poder evaluar si existen o no ventajas en la combinación de compuestos es analizar datos cuantitativos del efecto antitrombótico de cada compuesto por separado y de la combinación de éstos, bajo las mismas condiciones de ensayo, para evaluar si el resultado de la combinación se debe a: un efecto mayor al aditivo (sinérgico), que tendría nivel inventivo.

Es precisamente éste el efecto demostrado por la tabla 2 y por los datos presentados en respuesta al primer oficio (Anexo 4.2), donde la combinación de los compuestos genera un incremento sobre el efecto de cada uno gracias a la presencia del otro. Las pruebas correspondieron al efecto antitrombótico de cada compuesto por separado y a la combinación de éstos bajo las mismas condiciones de ensayo, tal como fue señalado por el Examinador.

Adicionalmente es importante indicar que cada uno de los compuestos actúan por medio de mecanismos diferentes y por ello el efecto de la combinación no puede ser determinado por una adición. Esto, porque aunque ambos mecanismos son relevantes a la hora de generar un efecto antitrombótico no tienen un efecto por sí solos a través del mecanismo previsto, el cual es anticoagulante en el caso del compuesto de fórmula (I) e inhibidor de agregación plaquetaria en el caso de la aspirina o el clopidogrel y se tiene entonces que el efecto de la combinación es realmente sorpresivo.

CAVELIER

ABOGADOS

De acuerdo con lo anterior, el compuesto de fórmula (I) no corresponde a un inhibidor de agregación plaquetaria y el clopidogrel no corresponde a un anticoagulante. Por lo tanto, el objetivo de los dos compuestos, los cuales hacen parte del efecto antitrombótico es diferente. Un inhibidor de agregación plaquetaria genera efecto sobre las plaquetas y por su parte, el anticoagulante genera efecto sobre otras partículas presentes en el plasma hemático, es decir el fibrinógeno.

No es entonces obvio para un técnico versado en la materia que la combinación de dos compuestos que en una dosis determinada no poseen efecto sobre el organismo, si lo tengan gracias a su combinación.

Para demostrar nuevamente el efecto ya indicado en la tabla 2 de la descripción y el anexo 4.2 en respuesta al primer oficio, se presentan en esta ocasión resultados para el mismo ensayo pero con una dosis más alta para el compuesto del ejemplo 44. A saber:

Ejemplo para ASA (ácido acetilsalicílico):

Dosis	Ejemplo 44	ASA	Ejemplo 44 + ASA
[mg/kg]	0,03 i.v.	3 p.o.	0,01 + 3
Reducción trombos [%]	20±7	17±4	37±4
	Sin efecto p>0,05	Sin efecto p>0,05	Efecto P<0,001

De esta manera, aunque la dosis del compuesto del ejemplo 44 se presenta en mayores dosis, tampoco genera efecto sobre el organismo por sí solo. Por el contrario, gracias a la presencia del ASA, si posee un efecto sobre el organismo (p<0,001).

Por último y en adición a los argumentos ya presentados, se desea llamar la atención sobre el hecho que ninguno de los documentos D1 y D2 menciona la oxazolidinona del ejemplo 44 reivindicada en la presente solicitud y para la cual se han realizado los diferentes ensayos junto con el clopidogrel y la aspirina.

Sin sugerencias claras y no siendo obvio para el técnico versado en la materia que al combinar la oxazolidinona del ejemplo 44 con clopidogrel y con aspirina se obtiene el efecto ya mencionado, la

CAVELIER

ABOGADOS

presente invención goza de nivel inventivo y los documentos D1 y D2 no constituyen anterioridades válidas.

5. Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, atentamente solicito que se continúe su tramitación.

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

COLO-14033-841-002-4
JMS\JMS\ID-139359\WPC14033
No. M-2008-139359\JMS

544
544

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

Radicación No. 04-003298
Clasificación Internacional (IPC): A61K 31/422, A61K 31/435
Concepto Técnico No. 1309

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐
Vía Nacional ☐
Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☒
No. Sol. Internacional PCT/EP02/06237
Fecha de Presentación Internal. 07-06-2002

Como resultado del examen definitivo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción: Folios 288-456 y 461 como se radicó inicialmente
Reivindicaciones: Folios 457-460 como se radicó inicialmente
Folio 528 como se radicó el 10-12-2007
Prioridad: Folio 2 20-06-2201, DE, 10129725.4
Respuesta del
Solicitante: Folios 522-526 y 529 como se radicó el 10-12-2007
Folios 538-543 como se radicó el 28-11-2008

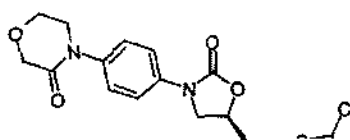
2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: OXAZOLIDINONAS SUBSTITUIDAS PARA TERAPIA DE COMBINACIÓN.

El problema técnico planteado en esta solicitud está relacionado con la necesidad de obtener composiciones con combinación de principios activos para tratar enfermedades tromboembólicas.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona en las reivindicaciones 1- 2 una composición que comprende:

A) El compuesto 5-cloro-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida, sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables.



B) Un inhibidor de la agregación plaquetaria (clopidogrel o aspirina)

Reivindicación 3: un medicamento que comprende la anterior composición (reivindicación 1-2) y uno o mas excipientes o vehículos farmacológicamente aceptables.

Clasificación internacional de Patentes (IPC): A61K 31/422, A61K 31/435

3. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la que se reivindica prioridad es 20-06-2001, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a ésta.

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	AU744002	Benzamine derivates	05-07-1999
D2	ES 2 219 706	Isoxazolinás, isotiazolinás y pirazolinás inhibidores del factor Xa.	04-11-1998

D1 en folios 475 a 496 y D2 en folios 497a 504.

4. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

4.1. Nivel inventivo (artículo 18 D486)

Se solicita en las reivindicaciones 1-2, una composición que comprende el compuesto 5-cloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-2-tiofencarboxamida, sus sales, hidratos ó profármacos junto con un inhibidor de la agregación plaquetaria (clopidogrel o aspirina, reiv. 2) y en la reivindicación 3 un medicamento que comprende tal composición junto con uno o mas excipientes o vehículos farmacológicamente aceptables.

SOLICITUD	D1	D2
Composición que comprende	Composición con combinación de varios principios activos (folio 487)	Composición con combinación de agentes terapéuticos (folio 501-502)
A. El compuesto 5-cloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil) fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-2-tiofencarboxamida (Derivados de oxazolidin-2-ona, inhibidor del factor Xa)	A. Al menos un compuesto de formula (I) o una de sus sales fisiológicamente aceptables (folio 487; pág. 36) incluye derivados de oxazolidin-2-ona, Inhibidores del factor Xa (folio 489-496; pág. 38-39, 42,45,51,54, 61,63).	A. Un inhibidor del factor Xa de formulas (V y VI) (folio 499; pág. 3) Derivados de Isoxazolinás, isotiazolinás y pirazolinás (folio 499; pág.3)
B. Un agente antiplaquetario - aspirina (aines) - clopidogrel	B. Con uno o más compuestos activos si es apropiado (folio 487, pág. 36).	B. Un agente antiplaquetario - aspirina (aines) - ticlopidina (tienopiridina análoga del clopidogrel) (folio 501-502; pág. 83-84).
EFEECTO: Inhibir formación de trombos	Inhibir formación de trombos (folio 478-479, pág. 4-5).	Inhibir formación de trombos (folio 501; pág. 83)

pirazolinas) con agentes antiplaquetarios, preferiblemente la aspirina y la ticlopidina (análoga de clopidogrel), para proporcionar una ventaja de eficacia sobre los compuestos por sí solos, a la vez que permite el uso de dosis menores de cada uno de ellos (folio 501-502, 504; pág. 83-84, 86).

La solicitud se diferencia de D2 en que el inhibidor del factor de Xa en la composición es un derivado de oxazolidin-2-ona: el 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil) fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-2-tiofencarboxamida.

El Efecto Técnico que logra la diferencia es obtener también un efecto antitrombótico (utilizando dosis menores de cada activo a las usadas por separado).

El Problema Técnico Objetivo de esta solicitud es obtener composiciones con combinaciones de principios activos para tratar enfermedades tromboembólicas.

No obstante, D1 divulga inhibidores del factor Xa de formulas (V y VI) (entre éstos derivados de oxazolidin-2-ona, folio 489-496; pág. 38-39, 42,45,51,54, 61,63) y señala que es posible combinar al menos uno de éstos compuestos con uno o mas compuestos activos si es apropiado para tratamiento de enfermedades tromboembólicas (folio 487; pág. 36).

En consecuencia, acorde con D1 y D2, un experto medio en la materia lograría una composición como la solicitada combinando un inhibidor del factor Xa derivado de oxazolidin-2-ona con otro agente terapéutico (D1), específicamente con un agente antiplaquetario como la aspirina o el clopidogrel (análogo de ticlopidina), logrando utilizar dosis menores de cada activo a las usadas por separado, para obtener también un efecto antitrombótico eficaz, tal como es señalado por D2. Por lo que la composición reivindicada no tiene nivel inventivo.

Adicionalmente, es necesario aclarar que los resultados de ensayos de actividad antitrombótica cuando se combinan los activos no fueron obtenidos mediante una composición farmacéutica que contenga los dos activos, sino que se exponen resultados obtenidos mediante un método de tratamiento en el que se combina la administración de dos fármacos, incluso por vía diferente (intravenosa y oral, folios 529, 542; anexo 4.2 primera respuesta y pág. 5 segunda respuesta), en consecuencia la materia solicitada y sus ventajas no se encuentra sustentada.

Así, de los datos presentados de ensayos de actividad antitrombótica para las combinaciones de activos: el compuesto 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-2-tiofencarboxamida (un Inhibidor del factor Xa) con un agente antiplaquetario como clopidogrel (folio 339; pág. 52) ó aspirina (folio 529; anexo 4.2 de la primera respuesta y folio 542; pág. 5 de la segunda respuesta), no se concluye que exista un efecto sinérgico antitrombótico inesperado al administrar una composición que combine los dos activos.

5. Respuesta al solicitante

El solicitante argumenta frente al nivel inventivo de la composición que:

- La dosis individual de cada uno de los compuestos de la combinación no posee efecto sobre el organismo si son administrados de forma separada, contrario al efecto de reducción del trombo logrado por la combinación de los compuestos como lo indica la descripción en la combinación del compuesto del ejemplo 44 y el clopidogrel (folio 339; tabla 2 pág. 52) y del ej. 44 con aspirina.

Respecto a lo anterior, esta Oficina observa primero, que los resultados presentados corresponden a resultados obtenidos mediante un método de tratamiento en el que se combina la administración de dos fármacos, incluso por vía diferente (intravenosa y oral), no mediante una composición farmacéutica que contenga los dos activos:

- Tratamiento oral con compuesto 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-2-tiofencarboxamida con clopidogrel (folio 339; pág. 52)

Compuesto Ej. 44 [1mg/kg]	Clopidogrel [1mg/kg]	Combinación ej. 44 [1mg/kg]+ clopidogrel [1mg/kg]
22% reducción trombo	28% reducción trombo	39% reducción trombo
p>0,05	p>0,05	P<0,05

- compuesto 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-2-tiofencarboxamida con aspirina (ASA) (folio 529; anexo 4.2 de la primera respuesta)

Compuesto Ej. 44 [0,01mg/kg i.v]	ASA [3 mg/kg p.o]	Combinación ej. 44 [0,01 mg/kg]+ ASA [3 mg/kg]
18 + 4 % reducción trombo	15+ 5 % reducción trombo	24+6% reducción trombo
p>0,05	p>0,05	p<0,05

- compuesto 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-2-tiofencarboxamida con aspirina (ASA) (folio 542; pág. 5 de la segunda respuesta)

Compuesto Ej. 44 [0,01mg/kg i.v]	ASA [3 mg/kg p.o]	Combinación ej. 44 [0,01 mg/kg]+ ASA [3 mg/kg]
18 + 4 % reducción trombo	15+ 5 % reducción trombo	24+6% reducción trombo
p>0,05	p>0,05	p<0,05

Y segundo, como se evidencia en las anteriores tablas de resultados los compuestos administrados en forma individual si presentan resultados de % de reducción de trombos.

- La ineficacia de la administración individual se obtuvo a través del test de student, donde valores de $p > 0,05$ indican que el compuesto a esa dosis no exhibe ningún efecto, mientras que para la combinación de las mismas dosis de los compuestos si hay efecto y se obtiene un valor de $p < 0,05$ (folio 541, pág. 4 de respuesta)

Al respecto, se aclara que en el test de student:

- el valor de $p < 0,05$ asegura que el resultado es estadísticamente significativo, es decir que existe una seguridad del 99,5% del resultado obtenido, y

- el valor de $p > 0,05$ indica que el resultado no es estadísticamente significativo, que la seguridad de obtener ese resultado es menor del 99,5%, es decir que no es confiable porque el azar no puede ser excluido como explicación del resultado, pero no significa que el compuesto ensayado no tenga actividad a la dosis dada.

- El efecto de la combinación no puede ser determinada por una adición ya que los compuestos actúan por un mecanismo diferente: el compuesto de fórmula I es un agente anticoagulante (inhibidor del factor Xa) y el clopidogrel y la aspirina son agentes antiplaquetarios, siendo ambos relevantes a la hora de generar un efecto antitrombótico (folio 541, pág.4).

materia que cuando se administran sustancias activas combinadas que buscan el mismo fin (efecto antitrombótico), generalmente es para obtener un aumento del nivel del mismo efecto o para reducir las dosis usuales de cada compuesto cuando se administran individualmente, sin que la combinación de activos esté limitada por el mecanismo de acción, tal como lo señala D2 (folio 501-502, 504; pág. 83-84, 86) y como se explica en el numeral de nivel inventivo.

Es decir que al combinar compuestos antitrombóticos como el compuesto del ej. 44 (anticoagulante inhibidor del factor xa) con aspirina o con clopidogrel (antiplaquetarios) es obvio esperar que el efecto antitrombótico presentado sea mejor que el obtenido con cualquiera de ellos por separado y que por ende se pueda disminuir las dosis de cada uno de éstos activos para lograr un nivel de efecto dado.

6. Conclusión:

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

Nº	Documento Nº	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	AU744002	1-3	Nivel inventivo
D2	ES 2 219 706	1-3	Nivel inventivo

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Negar** las reivindicaciones: 1 a 3 (folio 528).

Bogotá, D.C.,

CONCEPTO TECNICO No. 1309	EXAMINADOR TECNICO Código No. 202079
-------------------------------------	--