

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 12-152138- -5	FECHA: 2013-10-29 11:05:59
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 9
ACT: 519 PRESENTACION	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
ALVARO CORREA ORDOÑEZ

Asunto: Radicación: 12-152138- -5
 Trámite: 11
 Evento: 378
 Actuación: 519
 Oficio: 20427
 Folios: 9

Patente de Invención	X			Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	X	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/US2011/025994				
Fecha de Presentación Internacional	24/02/2011				

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 comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Rad. No. 12-152138-00000-0000	05/Septiembre/2012
Reivindicaciones:	Rad. No. 12-152138-00000-0000	05/Septiembre/2012
Dibujos:	Rad. No. 12-152138-00000-0000	05/Septiembre/2012
Prioridad:	US 61/308,056	25/Febrero/2010

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: “Formulaciones de apixaban”.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de suministrar formulaciones de apixaban que se disuelvan consistentemente en un humano in vivo.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una composición que comprende partículas cristalinas de apixaban que tienen un tamaño de partícula medio igual o menor de aproximadamente 89 μm y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K9/20//31/437, A61P7/02.

4. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (Art 14 y 21 D 486)

El uso de las reivindicaciones 13 - 15 no es patentable, de acuerdo con el Art 14.

5. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La reivindicación 1 no es clara cuando emplea el término “cristalina” porque no se caracteriza apropiadamente una forma cristalina debido a que no presenta el patrón de difracción de rayos X en mono cristal, el patrón de difracción de rayos X en polvo (DRXP) con por lo menos los 20 picos correspondientes a las intensidades de los haces difractados o a los espacios interplanares d_{hkl} según los índices de Miller (hkl) medidos de acuerdo con el ángulo de difracción de Bragg 2θ en el intervalo más representativo comprendido entre 5° hasta 90° , las espectroscopías Raman e IR, la espectroscopía RMN- C^{13} , o, los métodos de análisis térmico: TGA, DTA y DSC. Se solicita eliminar la reivindicación del pliego reivindicatorio o caracterizar la forma cristalina de acuerdo a lo que se encuentre debidamente soportado en la descripción.

Las reivindicaciones 1 y 2 no son claras cuando emplean el término “aproximadamente” el cual es impreciso, por lo cual no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por un término preciso o un rango concreto.

Las reivindicaciones 2 y 10 y sus dependientes no están soportadas en la descripción toda vez que en ninguna parte de la misma se menciona que el tamaño de partícula del apixaban sea igual o inferior a $85\mu\text{m}$, sino el valor que se encuentra soportado es $89\mu\text{m}$. Se solicita eliminar la reivindicación del capítulo reivindicatorio.

Las reivindicaciones 9 y 10 no son claras porque se refieren a un valor de AUC y/o C_{max} , que es un resultado a alcanzar, no definen a la composición, porque la invención no queda definida por el resultado a alcanzar, puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se sugiere reemplazarlo por las características esenciales, estructurales o funcionales, que contribuyen a la obtención de ese efecto y eliminar las reivindicaciones del pliego reivindicatorio.

La reivindicación 13 no es clara porque indica el uso que puede darse a la composición reivindicada, el cual no es una característica técnica que defina a la invención. Se sugiere eliminar la reivindicación del capítulo reivindicatorio.

6. Determinación del estado de la técnica

El Estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la

solicitud de prioridad, 25 de febrero de 2010, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2008031782	Pharmaceutical composition comprising a plurality of mini-tablets comprising a factor Xa inhibitor	20/Marzo/2008
D2	WO2010003811	Amphiphilic proteins as morphology modifiers	14/Enero/2010
D3	WO2009135947	Process for preparing a low drug load tablet	12/Noviembre/2009
D4	WO2006108643	Organic compounds	19/Octubre/2006
D5	US2006160841	Crystallization via high-shear transformation	20/Julio/2006
D6	US2006069258	Process for preparing 4,5-dihydro-pyrazolo[3,4-c]pyrid-2-ones	30/Marzo/2006

D1¹ divulga (Pág. 9, líneas 39-40, Pág. 12, líneas 40-43; Pág. 16, línea 19 a Pág. 17, línea 21) una composición que comprende partículas cristalinas de apixaban que tienen un tamaño de partícula medio entre 50-300µm y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable y un proceso para producirla.

D2² divulga (reivindicación 14, Pág. 12, línea 20) una composición que comprende partículas cristalinas de apixaban que tienen un tamaño de partícula medio entre 0.1 y 1000µm o 20 a 2000nm.

D3³ divulga (Pág. 10, líneas 11-17, 24-31, Pág. 26, línea 14) la elaboración de tabletas por granulación húmeda, donde el tamaño de partícula que se alcanza es inferior a 75, 50 o 20µm y el principio activo es apixaban.

D4⁴ enseña (Págs. 1 y 14), una composición que comprende partículas cristalinas de apixaban que tienen un tamaño de partícula medio entre 0.5 - 10µm.

D5⁵ (Ejemplos 1 – 3) partículas de apixaban en forma N-1 que tienen un tamaño de partícula medio menor de 20µm.

D6⁶ (Ejemplo 9) partículas de apixaban en forma N-1.

7. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 1 consiste en una composición que comprende partículas cristalinas de apixaban que tienen un tamaño de partícula medio igual o menor de aproximadamente 89 µm y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

La reivindicación 2 consiste en una composición que comprende partículas cristalinas de apixaban que tienen un tamaño de partícula medio igual o menor de aproximadamente 85 µm y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

1 <http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2008031782>

A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20080320&DB=worldwide.espacenet.com&locale=en_EP

2 <http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2010003811>

A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20100114&DB=worldwide.espacenet.com&locale=en_EP

3 <http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2009135947>

A2&KC=A2&FT=D&ND=3&date=20091112&DB=worldwide.espacenet.com&locale=en_EP

4 <http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2006108643>

A2&KC=A2&FT=D&ND=3&date=20061019&DB=worldwide.espacenet.com&locale=en_EP

5 <http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=2006160841>

A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20060720&DB=worldwide.espacenet.com&locale=en_EP

6 <http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=2006069258>

A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20060330&DB=worldwide.espacenet.com&locale=en_EP

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2	D3	D4	D5	D6
Composición que comprende:	Composición que comprende:	Composición que comprende:	Composición que comprende:	Composición que comprende:	Composición que comprende:	Composición que comprende:
partículas cristalinas de apixaban que tienen un tamaño de partícula medio igual o menor de 89µm o 85µm y	partículas cristalinas de apixaban que tienen un tamaño de partícula medio entre 50-300µm (Pág. 9, líneas 39-40, Pág. 12, líneas 40-43)	partículas cristalinas de apixaban que tienen un tamaño de partícula medio entre 0.1 y 1000µm o 20 a 2000nm (reivindicación 14, Pág. 12, línea 20)	partículas cristalinas de apixaban que tienen un tamaño de partícula medio inferior a 75, 50 o 20µm (Pág. 10, líneas 11-17, 24-31, Pág. 26, línea 14)	partículas cristalinas de apixaban que tienen un tamaño de partícula medio entre 0.5 - 10µm (Págs. 1 y 14)	partículas cristalinas de apixaban que tienen un tamaño de partícula medio menor de 20µm (Ejemplos 1 – 3)	partículas cristalinas de apixaban que tienen un tamaño de partícula medio igual o menor de 89µm y 85µm (Ejemplo 9)
un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable	un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable	un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable	un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable	un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable	un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable	un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable

Las características esenciales de la composición de las reivindicaciones 1 y 2 habían sido divulgadas previamente en D1, D2, D3, D4, D5 y D6, las cuales enseñan composiciones que comprenden partículas cristalinas de apixaban que tienen un tamaño de partícula medio igual o menor de 89 µm o de 85µm y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable (D1: Pág. 9, líneas 39-40, Pág. 12, líneas 40-43; D2: reivindicación 14, Pág. 12, línea 20; D3: Pág. 10, líneas 11-17, 24-31, Pág. 26, línea 14; D4: Págs. 1 y 14; D5: Ejemplos 1 – 3; D6: Ejemplo 9).

En consecuencia, las reivindicaciones 1 y 2 no son nuevas según lo divulgado en los documentos D1, D2, D3, D4, D5 y D6.

Además, de las anterioridades D1 a D6 se entiende que las partículas pueden tener un D90 igual o menor a 89µm, a 85µm, a 50µm, a 30µm o a 25µm. Asimismo, los documentos D5 y D6 enseñan que el apixaban se encuentran en la forma N-1. Por otra parte, el documento D1 enseña que dichas composiciones también comprenden un surfactante en una proporción entre 0.1 al 5% en peso de la misma, y que dicho surfactante puede ser lauril sulfato de sodio (Pág. 12, líneas 18-23).

Las reivindicaciones dependientes 2 – 13 no mencionan alguna característica que haga nueva a la composición de las reivindicaciones 1 o 2, por lo cual se considera que no son nuevas.

La reivindicación 16 consiste en un proceso para la elaboración de tabletas de apixaban que tienen una composición como se definió en una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, que comprende las etapas de: 1) Mezclar las materias primas antes de granulación; 2) Granular las materias primas de la etapa (1) utilizando un proceso de granulación en húmedo o en seco; 3) Mezclar los gránulos obtenidos en la etapa (2) con materia prima extragranular; 4) Comprimir la mezcla de la etapa (3) en tabletas; 5) Recubrir con película las tableta de la

etapa (4).

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1
Proceso para la elaboración de tabletas de apixaban que tienen una composición como se definió en una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, que comprende las etapas de:	Proceso para la elaboración de tabletas de apixaban que comprende las etapas de (Pág. 12, línea 35 a Pág. 13, línea 5):
1) Mezclar las materias primas antes de granulación;	Mezclar las materias primas antes de granulación;
2) Granular las materias primas de la etapa (1) utilizando un proceso de granulación en húmedo o en seco;	Granular las materias primas de la etapa (1) utilizando un proceso de granulación en húmedo, secar, tamizar para obtener el tamaño de partícula entre 50-300µm
3) Mezclar los gránulos obtenidos en la etapa (2) con materia prima extragranular;	Mezclar los gránulos obtenidos con los componentes restantes
4) Comprimir la mezcla de la etapa (3) en tabletas;	Comprimir la mezcla en tabletas;
5) Recubrir con película las tabletas de la etapa (4).	Recubrir con película las tabletas

Las características esenciales del procedimiento de la reivindicación 16 habían sido divulgadas previamente en D1, el cual enseña un proceso para la elaboración de tabletas que comprendan apixaban con un tamaño de partícula inferior a 89 u 85 µm (entre 5 0 y 300µm) que comprende las etapas de mezclar las materias primas antes de granulación, granular las materias primas de la etapa (1) utilizando un proceso de granulación en húmedo, secar, tamizar para obtener el tamaño de partícula entre 50-300µm, mezclar los gránulos obtenidos con los componentes restantes, comprimir la mezcla en tabletas y recubrir con película las tabletas (Pág. 12, línea 35 a Pág. 13, línea 5).

En consecuencia, la reivindicación 16 no es nueva según lo divulgado en el documento D1.

La reivindicación 17 consiste en un proceso para la elaboración de tabletas de apixaban que tienen una composición como se definió en una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, que comprende las etapas de:

- 1) Mezclar las materias primas con apixaban de tamaño de partícula controlado para formar una mezcla;
- 2) Agregar porciones intragranulares de un ligador, un desintegrante y al menos un relleno a la mezcla de la etapa (1) para formar una combinación;
- 3) Granular los materiales de la etapa (2) utilizando un proceso de granulación en seco o un proceso de granulación en húmedo,

En donde el proceso de granulación en seco comprende:

- Desintegrar un lubricante intragranular utilizando un tamiz o molino;
- Agregar el lubricante intragranular a la combinación de la etapa (2) y combinar para formar una combinación lubricada;
- Compactar la combinación lubricada en cintas de densidad en un rango de 1,1 a 1,2 g/cc y calibrar las cintas compactadas utilizando un compactador de rodillo, y

En donde el proceso de granulación en húmedo comprende:

- Granular en húmedo la combinación de la etapa (2) utilizando agua a un punto final objetivo y, opcionalmente, calibrar los gránulos húmedos al pasarlos a través de un tamiz o molino;
- Remover el agua de la granulación y secar en un horno de convección o en un secador de lecho fluido; y
- Calibrar los gránulos secos al pasarlos a través de un tamiz o molino;

- 4) Combinar los gránulos obtenidos en la etapa (3) y un desintegrante

- extragranular en un mezclador;
 5) Desintegrar un lubricante extra granular utilizando una malla o molino y combinarlo con los gránulos de la etapa (4);
 6) Comprimir la combinación de la etapa (5) formando tabletas; 7) Recubrir con películas las tabletas de la etapa (6).

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1
Proceso para la elaboración de tabletas de apixaban que tienen una composición como se definió en una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, que comprende las etapas de:	Proceso para la elaboración de tabletas de apixaban que comprende las etapas de (Pág. 16, línea 19 a Pág. 17, línea 21):
1) Mezclar las materias primas con apixaban de tamaño de partícula controlado para formar una mezcla	Mezclar las materias primas con el principio activo antes de granulación;
2) Agregar porciones intragranulares de un ligador, un desintegrante y al menos un relleno a la mezcla de la etapa (1) para formar una combinación;	Agregar Methocel, Avicel
3) Granular los materiales de la etapa (2) utilizando un proceso de granulación en seco o un proceso de granulación en húmedo, En donde el proceso de granulación en húmedo comprende: - Granular en húmedo la combinación de la etapa (2) utilizando agua a un punto final objetivo y, opcionalmente, calibrar los gránulos húmedos al pasarlos a través de un tamiz o molino; - Remover el agua de la granulación y secar en un horno de convección o en un secador de lecho fluido; y - Calibrar los gránulos secos al pasarlos a través de un tamiz o molino;	Granular las materias primas de la etapa utilizando un proceso de granulación en húmedo: Agregar agua a un punto final Secar Tamizar los gránulos
4) Combinar los gránulos obtenidos en la etapa (3) y un desintegrante extragranular en un mezclador;	Combinar los gránulos con Cab-O-Sil
5) Desintegrar un lubricante extra granular utilizando una malla o molino y combinarlo con los gránulos de la etapa (4);	Pasar Cab-O-Sil y estearato de magnesio por una malla y mezclarlo con los gránulos
6) Comprimir la combinación de la etapa (5) formando tabletas	Comprimir la mezcla
7) Recubrir con películas las tabletas de la etapa (6).	Recubrir las tabletas

Las características esenciales del procedimiento de la reivindicación 17 habían sido divulgadas previamente en D1, el cual enseña un proceso para la elaboración de tabletas que comprendan apixaban con un tamaño de partícula inferior a 89 u 85  m (entre 5 0 y 300 m) que comprende las etapas de mezclar las materias primas con el principio activo antes de granulación; agregar Methocel (matriz), Avicel (relleno); granular las materias primas de la etapa utilizando un proceso de granulación en húmedo, que comprende: Agregar agua a un punto final, Secar el granulado y Tamizar los gránulos; Pasar Cab-O-Sil y estearato de magnesio por una malla y mezclarlo con los gránulos; Comprimir la mezcla y; Recubrir las tabletas. (Pág. 16, línea 19 a Pág. 17, línea 21).

En consecuencia, la reivindicación 17 no es nueva según lo divulgado en el documento D1.

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 3 consiste en una composición como se definió en la reivindicación 1, o reivindicación 2, en donde dicha composición comprende la forma N-1 de apixaban.

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2	D3	D4	D5	D6
Composición que comprende:	Composición que comprende:	Composición que comprende:	Composición que comprende:	Composición que comprende:	Composición que comprende:	Composición que comprende:
partículas cristalinas de la forma N-1 de apixaban que tienen un tamaño de partícula medio igual o menor de 89µm o 85µm y	partículas cristalinas de apixaban que tienen un tamaño de partícula medio entre 50-300µm (Pág. 9, líneas 39-40, Pág. 12, líneas 40-43)	partículas cristalinas de apixaban que tienen un tamaño de partícula medio entre 0.1 y 1000µm o 20 a 2000nm	partículas cristalinas de apixaban que tienen un tamaño de partícula medio inferior a 75, 50 o 20µm.	partículas cristalinas de apixaban que tienen un tamaño de partícula medio entre 0.5 - 10µm	partículas cristalinas de la forma N-1 de apixaban que tienen un tamaño de partícula medio menor de 20µm	partículas cristalinas de la forma N-1 de apixaban que tienen un tamaño de partícula medio igual o menor de 89µm y
un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable	un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable	un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable	un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable	un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable	un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable	un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable

Los documentos D1, D2, D3 y D4 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 3 porque divulgan composiciones que comprenden partículas cristalinas de apixaban que tienen un tamaño de partícula medio igual o menor de 89 µm o de 85µm y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y las composiciones de D1, D2, D3 y D4 consiste en que el apixaban se encuentra en la forma N-1.

El efecto que logra el incluir es que proporciona una composición farmacéutica de apixaban en su forma N-1.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular como la necesidad de suministrar composiciones de la forma N-1 de apixaban alternativas a las del estado de la técnica.

Sin embargo, los documentos D5 y D6 enseñan la forma N-1 de apixaban (D5: Ejemplo 1-3; D6: Ejemplo 9).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, emplearía la forma N-1 de apixaban como principio activo, según los documentos D5 y D6, en las formulaciones de D1, D2, D3 o D4 para llegar así al objeto de la reivindicación 3 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

8. Conclusión

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2008031782	1-2, 4-13 y 16-17	Novedad
D2	WO2010003811	1-2, 4-10 y 13	Novedad
D3	WO2009135947	1-2, 4-10 y 13	Novedad
D4	WO2006108643	1-2, 4-8 y 13	Novedad
D5	US2006160841	1-2, 4-8 y 13	Novedad
D6	US2006069258	1-10 y 13	Novedad
D1	WO2008031782	1-13 y 16-18	Nivel inventivo
D2	WO2010003811	1-13	Nivel inventivo
D3	WO2009135947	1-13	Nivel inventivo
D4	WO2006108643	1-13	Nivel inventivo
D5	US2006160841	1-13 y 16-18	Nivel inventivo
D6	US2006069258	1-13 y 16-18	Nivel inventivo

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 (60) días contados a partir del día siguiente 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.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

Finalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones, no pagará la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente al pago por reivindicación adicional.

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 No. 10 de 2001.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2013-11-05

Elaboró: Rubiela Pacanchique Vargas
Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Roza