

Señor

Superintendente de Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COM
E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-152138- -00010-0000

Fecha: 2014-12-04 16:47:16 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 25

Referencia: Expediente No. 12.152.138

Solicitud de Patente de Invención titulada: "Formulaciones de Apixaban"

Solicitante: Bristol-Myers Squibb Company y Pfizer, Inc.

RECURSO DE REPOSICIÓN

ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ, mayor de edad y vecino de Bogotá D.C., identificado según aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad Bristol-Myers Squibb Company y Pfizer, Inc., domiciliada en Princeton, Estados Unidos de América, presento oportunamente el siguiente recurso de reposición en contra de la Resolución 61405 de fecha 14 de Octubre de 2014, notificado por listado único de notificación de propiedad industrial fijado el 21 de Octubre de 2014, con el propósito de que se revoque la mencionada resolución.

1. OBJETO DEL RECURSO

Que se revoque la Resolución 61405 de fecha 14 de Octubre de 2014, y en su lugar, se conceda el privilegio de patente de invención para la totalidad de las reivindicaciones (1 a 14).

2. ANTECEDENTES

2.1. La solicitud de patente tramitada en este expediente contiene 18 reivindicaciones de las cuales 4 fueron desistidas, quedando finalmente 14 reivindicaciones (1 a 14). En la

Resolución impugnada, el Despacho niega el derecho de patente para las reivindicaciones 1 a 14 con fundamento en falta de novedad y nivel inventivo.

2.2. Esta solicitud fue presentada ante ese Despacho el día 5 de Septiembre de 2012 y se le adjudicó el número de radicación 12.152.138. Mediante auto de fecha 2 de Octubre de 2012, la División de Nuevas Creaciones requirió al solicitante para que se pronunciara con respecto al primer examen de forma contenido en el concepto técnico 17472. Dicho requerimiento fue atendido mediante el memorial radicado el día 30 de Noviembre de 2012.

2.3. Habiendo cumplido con los requisitos formales, la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 664 del 22 de marzo de 2013, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros. Se solicitó examen de patentabilidad el día 9 de Septiembre de 2013.

2.4. Siguiendo con el trámite normal, ese Despacho emitió el examen de fondo el día 5 de Noviembre de 2013, en el cual objetó la novedad y nivel inventivo de las reivindicaciones con fundamento en las enseñanzas contenidas en los documentos:

Item	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

Este requerimiento fue oportunamente atendido el 31 de Enero de 2014.

2.5. Por medio de la Resolución 61405 de fecha 14 de Octubre de 2014, notificada por edicto desfijado el día 21 de Noviembre de 2014, el Despacho niega las reivindicaciones 1 a 14 por cuanto considera que carecen de novedad y nivel inventivo a pesar de los argumentos presentados por la solicitante en la respuesta al examen de fondo.

2.6. Ese Despacho menciona que la falta de novedad y nivel inventivo se debe a las enseñanzas contenidas en los documentos:

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

Particularmente, el Examinador establece que:

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

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

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

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

El documento D5⁵ enseña partículas de apixaban en forma N-1 que tienen un tamaño de partícula medio menor de 20pm (Ejs. i a 3).

El documento D6⁵ enseña partículas de apixaban en forma N-1 (Ej. 9).

Según lo dispuesto en el artículo 16 de la Decisión 486: "Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica.

El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida".

En el presente caso, la composición reclamada en la solicitud no es nueva, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 está referida a: "Una composición que comprende apixaban y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, en donde el apixaban está en forma de partícula y cristalina y las partículas de apixaban tienen un D₉₀ igual o menor de 89 pm...." (Ver radicado No 12-152138-00006-0000).

La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 1, y las reveladas en el (los) documento(s) D1 que representa(n) el estado de la técnica:

Tabla 1

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:
Apixaban en forma de partícula con un D90 igual o menor de 89 µm o de 85 µm, o de 50 µm o de 30 µm o de 25 µm	Partículas de apixaban con un tamaño de partícula entre 50 µm y 300 µm (Pág. 9, líneas 39-40, Pág. 12, líneas 40-43)	Partículas de apixaban con un tamaño de partícula entre 0.1 µm y 1000 µm (Reivindicación 14, Pág. 12, línea 20)	Partículas de apixaban con un tamaño de partícula inferior a 75, 50 o 20 µm (Pág. 10, líneas 11 a 17, 24 a 31, Pág. 26, línea 14)	Partículas de apixaban con un tamaño de partícula entre 0,5-10 µm (Pág. 1 y 14)	Partículas de apixaban con un tamaño de partícula menor que 20 µm (Ej. 1 a 3)	Partículas de apixaban con un tamaño de partícula igual o menor que 89 y 85 µm (Ej. 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

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales de la composición de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el (los) documento(s) D1, D2, D3, D4, D5 y D6, por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

En consecuencia, la reivindicación 1 no es nueva, según lo divulgado en el (los) documento(s) D1, D2, D3, D4, D5 y D6.

Por su parte, las reivindicaciones dependientes 2, 4 a 11 no mencionan alguna característica que haga nueva la composición de la reivindicación 1, por lo tanto, tampoco cumplen con lo establecido en el mencionado artículo 16 de la Decisión 486.

La reivindicación 12 consiste en un proceso para la elaboración de tabletas de apixaban que tienen una composición como se definió en una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, que comprende las etapas de: (1) Mezclar las materias primas antes de la 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 tabletas de la etapa (4).

Tabla 2

Características esenciales	D1
Un proceso para la elaboración de tabletas de apixaban, que comprende las etapas de:	Proceso para la elaboración de tabletas de apixaban que comprende las etapas de
(1) Mezclar las materias primas antes de la 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

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales del proceso de la reivindicación 12 habían sido divulgadas previamente en el (los) documento(s) D1, por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

En consecuencia, la reivindicación 12 no es nueva, según lo divulgado en el (los) documento(s) D1.

La reivindicación 13 consiste en un proceso para la elaboración de tabletas de apixaban que tienen una composición como se definió en una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, 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...; (4) Combinar los gránulos obtenidos en la etapa (3) y un desintegrante extragranular en un mezclador; (5) Desintegrar un lubricante extragranular utilizando una malla o molino y combinado 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).

Tabla 3

Características esenciales	D1
Un proceso para la elaboración de tabletas de apixaban, que comprende las etapas de:	Proceso para la elaboración de tabletas de apixaban que comprende las etapas de
(1) Mezclar las materias primas antes de la 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

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales del proceso de la reivindicación 13 habían sido divulgadas previamente en el (los) documento(s) D1, por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

En consecuencia, las reivindicaciones 13 y 14 no son nuevas según lo divulgado en el (los) documento(s) D1.

Nivel inventivo.

Según lo dispuesto en el artículo 18 de la Decisión 486: "Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica".

En el presente caso, la composición reclamada en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 3 se refiere a: "La composición como se definió en la reivindicación 1... en donde dicha composición comprende la forma N-1 de apixaban" (Ver radicado N° 12-152138-00006-0000).

La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 3, y las reveladas en el(los) documento(s) D1 a D6 que representa(n) el estado de la técnica:

Tabla 4

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:
La forma N-1 de apixaban con un tamaño de partícula con un D90 igual o menor de 89 µm o de 85 µm, o de 50 µm o de 30 µm o de 25 µm	Partículas cristalinas de apixaban con un tamaño de partícula entre 50 µm y 300 µm (Pág. 9, líneas 39-40, Pág. 12, líneas 40-43)	Partículas cristalinas de apixaban con un tamaño de partícula entre 0,1 µm y 1000 µm (Reivindicación 14, Pág. 12, línea 20)	Partículas cristalinas de apixaban con un tamaño de partícula inferior a 75, 50 o 20 µm (Pág. 10, líneas 11 a 17, 24 a 31, Pág. 26, línea 14)	Partículas cristalinas de apixaban con un tamaño de partícula entre 0,5-10 µm (Págs. 1 y 14)	Partículas cristalinas de apixaban con un tamaño de partícula menor que 20 µm (Ejs. 1 a 3)	Partículas cristalinas de apixaban con un tamaño de partícula igual o menor que 89 y 85 µm (Ej. 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

Como se dijo anteriormente, 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 menos de 89 pm o de 85 pm y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 3, y la composición de los documentos D1, D2, D3 y D4 consiste en que el apixaban se encuentra en la forma N- 1.

Esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja a las composiciones reclamadas en esta solicitud ya que no parecen presentar propiedades superiores en comparación con las composiciones del estado de la técnica cercano.

El problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo lograr composiciones de apixaban cristalinas alternativas a las ya conocidas en el estado de la técnica?

Ahora bien, teniendo en cuenta que los documentos D5 y D6 dan a conocer la forma N- 1 de apixaban (D5= Ejs. 1-3; D6= Ej. 9), la persona del oficio normalmente versada en la materia enfrentada con la tarea de proveer composiciones de apixaban alternativas, puede darse cuenta que a partir de los documentos D5 y D6 junto con los documentos D1, D2, D3 y D4 lograría resolver el problema técnico objetivo planteado en la presente solicitud.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría un la forma N-1 de apixaban como principio activo, tal como lo enseña los documentos D5 y D6,

en las composiciones de los documentos D1, D2, D3 y D4, para llegar así al objeto de la reivindicación 3 de la solicitud, por lo cual se considera obvia.

Por lo tanto, la reivindicación 3 carece de nivel inventivo de acuerdo a las enseñanzas de los documentos D1 a D6.

En referencia al argumento de la solicitante, según el cual los documentos D1 a D6 no plantean el mismo problema técnico de la solicitud en estudio, es decir, lograr perfiles de plasma consistentes de apixaban, se reitera que dichos documentos sugieren composiciones de apixaban en forma cristalina, especialmente, los documentos D5 y D6 mencionan la forma N-1 de apixaban, por lo que la persona del oficio normalmente versada en la materia estaría motivada a emplear dicha forma cristalina de apixaban como principio activo, para lograr el efecto que menciona la solicitante, el cual no es sorprendente ni inesperado.

En cuanto a los argumentos relacionados con la novedad de la solicitud, se reitera que los documentos encontrados mencionan las características técnicas esenciales de las composiciones de apixaban que se reclaman, y se reitera que el tamaño de partícula no es una característica técnica de una composición, sino un parámetro que, por lo demás, ya se encontraba en los documentos D1 a D6.

3. FUNDAMENTO DEL RECURSO

3.1. Objeto de la invención

Antes de entrar a discutir la patentabilidad de la presente invención, considero importante mencionar el objeto de la presente solicitud.

La presente solicitud se relaciona con formulaciones farmacéuticas de apixaban que comprenden partículas cristalinas de apixaban que tienen un corte de tamaño máximo, y métodos para utilizarlas, por ejemplo, para el tratamiento, y/o profilaxis de trastornos trombo embólicos.

3.2. Objeciones contra la novedad y el nivel inventivo

La novedad de una solicitud está legalmente definida en el Artículo 16 de la Decisión 486 así: “una invención se considerará nueva, cuando no está comprendida en el estado de la

técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso de la prioridad reconocida...”

En virtud de la anterior definición, consideramos que los documentos D1 a D6 no constituyen documentos del arte previo que afecten la novedad de la presente solicitud.

En cuanto al nivel inventivo, dicho nivel inventivo de una solicitud se encuentra definido en el Artículo 18 de la Decisión 486 y se establece cuando “si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”.

Contrario a lo que plantea el Examinador, el documento del arte previo citado no afecta el nivel inventivo de la presente solicitud por cuanto no es posible derivar la presente invención a partir de las enseñanzas presentadas en los documentos D1 a D6.

Se considera que los siguientes documentos afectan la novedad y novel inventivo de la presente solicitud:

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

En respuesta a la resolución negativa el solicitante ha decidido presentar un nuevo capítulo reivindicatorio que contiene nuevas reivindicaciones 1 y 2.

Como primer comentario, el solicitante desea enfatizar que la resolución No. 61405 no objeta adecuadamente las reivindicaciones bajo estudio ya que no se hacen las observaciones adecuadas a los argumentos y reivindicaciones presentados a las respuesta al examen de fondo. Su Despacho no se ha referido a los argumentos específicos suministrados en la respuesta al examen de fondo en la cual los solicitante explicaron la clara diferencia entre la presente solicitud y los documentos de la técnica anterior considerados por su Despacho por cuanto presuntamente afectaban la novedad y el nivel inventivo de la presente solicitud.

A este respecto, los solicitantes desean resaltar la guía utilizada por ese Despacho que en la página 131 establece que:

"De otro lado, si el solicitante aporta información para demostrar o probar que su invención ofrece un efecto mejorado frente a lo ya conocido, el examinador deberá analizar si dicha información manifiesta un aporte al estado de la técnica y de esta manera llegar a la conclusión que la invención tiene nivel inventivo."

Por favor note que su Despacho no ha suministrado el nivel requerido de análisis a los argumentos suministrados por el solicitante. De hecho, no existe ningún análisis. Por lo tanto resulta realmente difícil para el solicitante presentar aclaraciones o argumentos con respecto al razonamiento o alegatos presentados por su Despacho.

Su Despacho tiene la obligación de demostrar la falta de novedad y nivel inventivo de la presente solicitud y de responder con especificidad los argumentos presentados por los solicitantes. Teniendo en cuenta que no se cumplió con esta obligación solicito, respetuosamente, que se revoque la presente resolución 61405 y se proceda con el correspondiente análisis detallado.

Más aún, el solicitante no está de acuerdo con las conclusiones de la resolución y considera que todas las reivindicaciones satisfacen los requisitos de patentabilidad. Para un trámite aún más claro y expedito los solicitantes han hecho una revisión adicional de las reivindicaciones.

Ninguna de las referencias describen ni sugieren una composición farmacéutica que comprenda una cantidad terapéuticamente efectiva de apixaban en forma de partículas y

cristalina y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, en donde las partículas de apixaban en la composición farmacéutica tengan un D_{90} igual o menor de 89 μm . Por lo tanto, a la presente solicitud se le debe otorgar el derecho de patente.

Novedad

Documento D1 (WO2008031782)

El documento D1 describe una composición farmacéutica liberada para administración oral que contiene varias minitables que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva del inhibidor de un factor X en una matriz de polímeros. Estas minitables tienen un diámetro menor de 5 mm y con una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor del factor Xa dentro de la matriz de los polímeros. Estas minitables son hechas al comprimir los gránulos que tienen un tamaño de partícula D_{50} (tamaño de partícula medio) entre 50-300 micrómetros (ver, por ejemplo, reivindicación 24 de D1). De esta manera, tanto los gránulos como las minitables no solo comprenden sustancias activas sino también, al menos, un polímero de tal manera que el tamaño de las minitables y el tamaño de los gránulos difieren del tamaño de la partícula de la sustancia activa. D1 no enseña un D_{90} de apixaban. Por lo tanto D1 no enseña composiciones que comprendan una cantidad terapéuticamente efectiva de partículas de apixaban cristalinas que tengan un D_{90} igual o menor de 89 μm . Por lo tanto, este documento no afecta la novedad de la presente solicitud.

Documento D2 (WO2010003811)

D2 se relaciona con un proceso para modificar la morfología y/o el polimorfismo de compuestos orgánicos sólidos, tal como el tamaño del cristal, el hábitat y la modificación, con proteínas anfífilas, el uso correspondiente de las proteínas anfífilas y los sólidos modificados obtenibles mediante el proceso. La sustancia orgánica sólida resultante tal como sustancias bioactivas orgánicas esta en la forma de partículas de grano fino con tamaños de partícula medio que dependen del uso deseado, por ejemplo, varían desde 0,1 a 1000 micrómetros, o, en otros casos son detectables por dispersión de la luz dinámica, por ejemplo, de 5 a 5000 nm, especialmente 20 a 200 nm (ver, por ejemplo reivindicaciones 1 y 14 del documento D2).

Sin embargo, D2 no suministra una descripción directa y clara de una composición farmacéutica que incluya una **cantidad terapéuticamente efectiva** de partículas de apixaban cristalinas que tengan un D_{90} igual o menor de 89 u 85 μm . De hecho, D2 no se enseña partículas de apixaban de ningún tamaño. Este documento contiene una lista de mas de doscientas sustancias orgánicas bioactivas en orden alfabético sin ninguna indicación de como tratar con el apixaban, mucho menos sugiere partículas de apixaban que tenga un D_{90} igual o menor a 89 u 85 μm , pero aún menos una cantidad terapéuticamente efectiva. De acuerdo con esto, el documento D2 no puede afectar la novedad de la presente solicitud.

Documento D3 (WO2009135947)

D3 describe un método para elaborar tabletas que tengan una carga de fármaco menor al 20% utilizando un método de granulación en seco que produzca gránulos de varios materiales que fluyan bien incluyendo los API y los excipientes y sus combinaciones. Como las diferentes masas granulares producidas por el método de granulación tiene características de flujo similares, los temas de segregación de la masa granular y los temas de uniformidad del contenido de las tabletas de la técnica anterior se evitan. El polvo a ser utilizado en el proceso de granulación esta generalmente compuesto de partículas finas, por ejemplo, un polvo que tiene un tamaño de partícula medio de menos de 100, 50 o 20 μm (D3, página 10, renglones 11-13). Sin embargo, tal como ocurre con D2, D3 lista mas de doscientos ingredientes activos. D3 no enseña partículas de apixaban de ningún tamaño, mucho menos suministra una enseñanza directa y clara de una composición farmacéutica que incluya una **cantidad terapéuticamente efectiva** de partículas de apixaban cristalinas que tengan un D_{90} igual o menor a 89 u 85 μm . De acuerdo con esto, el documento D3 no puede afectar la novedad de la presente solicitud.

Documento D4 (WO2006108643)

D4 esta relacionado con inhibidores de proteasa que activan el canal. Este documento enseña que los inhibidores de proteasa que activan el canal se pueden administrar en una composición farmacéutica. Cuando la composición comprende una formulación de polvo seco, este contiene preferiblemente, por ejemplo, un inhibidor de proteasa que activa el canal que tiene un diámetro de partícula hasta de 10 μm , opcionalmente junto con un diluyente o vehículo: (D4, página 13, primer y tercer párrafo.).

D4 también menciona apixaban como uno de los numerosos inhibidores del factor Xa para uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por la inhibición de un canal que activa la proteasa (D4, página 1, último párrafo). Siendo el apixaban un inhibidor del factor Xa y no un inhibidor de proteasa que activa el canal, D4 no enseña partículas de apixaban cristalinas que tenga algún tamaño, mucho menos una **cantidad terapéuticamente efectiva** de partículas de apixaban cristalinas tal como se citan en la actual reivindicación 1. La enseñanza técnica con respecto a las composiciones farmacéuticas se limita a los inhibidores de proteasa que activan el canal y no aplica a inhibidores del factor Xa. De acuerdo con esta enseñanza el documento D4 no afecta la novedad de la presente invención.

Documento 5 (US2006160841)

D5 describe un proceso para preparar pequeños cristales de compuestos farmacéuticos orgánicos. Mas específicamente D5 enseña un proceso de cristalización que utiliza transformación de polimorfo ayudado por alto corte y un aparato para efectuar tal proceso. En este proceso un primer polimorfo de apixaban se puede transformar en un segundo polimorfo de apixaban. El primer polimorfo de apixaban forma grandes cristales que tienen un tamaño de partícula D_{90} mayor de aproximadamente 150 μm . El tamaño de partícula D_{90} del segundo polimorfo es menor de aproximadamente 30 μm (D5, reivindicación 5).

La enseñanza de D5 se relaciona esencialmente con una suspensión que contiene cristales de apixaban. Esta suspensión, sin embargo, no es una composición farmacéutica que comprenda una **cantidad terapéuticamente efectiva** de partículas de apixaban cristalinas que tengan un D_{90} mayor o igual a 89 u 85 μm tal como se reivindicó. Por lo tanto el documento D5 no puede afectar la novedad de la presente solicitud.

D6 (US2006069258)

D6 describe un proceso para la preparación de 4, 5-dihidro-pirazolo[3,4-c]pirid-2-onas tal como apixaban y los intermedios para las síntesis del mismo.

Los procesos descritos de manera específica en los ejemplos 6 y 9 producen apixaban cristalino. Sin embargo, D6 en el mejor de los casos menciona suspensiones que contienen dichos cristales. D6 no enseña una composición farmacéutica que comprenda una **cantidad**

terapéuticamente efectiva de partículas de apixaban cristalinas que tengan un D_{90} igual o menor de 89 u 85 μm tal como se reivindicó. Por lo tanto, el documento D6 no puede afectar la novedad de la presente solicitud.

Nivel inventivo

Además de la novedad, la presente invención ha demostrado que no se deriva de manera evidente de las enseñanzas de los documentos D1 - D6.

Las formulaciones reivindicadas son ventajosas porque, entre otros, una disolución *in vivo* en humanos consistente. Los inventores encontraron de manera inesperada que las exposiciones son variables aunque el apixaban tenga una solubilidad acuosa adecuada que le permitiría a la droga disolverse rápidamente.

Esto es, antes de la presente solicitud, so habría esperado una tasa de disolución para el apixaban que no estuviera limitada por su tamaño de partícula. Los inventores, de manera sorprendente, encontraron, sin embargo, que el tamaño de partícula que impacta la tasa de absorción de apixaban es un D_{90} de aproximadamente 89 μm . Así, el apixaban se puede formular en una composición para lograr y mantener partículas relativamente finas para facilitar la disolución *in vivo* consistente. Ver párrafos [0005] y [0011].

Ninguna de las referencias citadas enseña ni sugiere solucionar el problema técnico de suministrar disolución consistente de apixaban *in vivo* en humanos, mucho menos hacerlo al suministrar una composición farmacéutica con partículas de apixaban cristalinas relativamente finas tal como se reivindicó.

Documento D1 (WO2008031782)

D1 se relaciona con formulaciones de liberación prolongada de inhibidores del Factor Xa y específicamente se relaciona con dos inhibidores del Factor Xa que no son apixaban. El apixaban simplemente se menciona como un ejemplo de una lista de inhibidores del Factor Xa adicionales, estructural y funcionalmente diversos.

El propósito de D1 es suministrar una composición farmacéutica, que sea capaz de suministrar niveles terapéuticamente efectivos de un inhibidor del factor Xa durante **periodos prolongados de tiempo** después de la administración oral, por ejemplo, durante al menos 12 o 24 horas, con el fin de aliviar el efecto comida sobre el perfil de absorción de un inhibidor del Factor Xa. Ver página 3, renglones 16-19 de D1.

D1 discute el perfil de disolución de sus composiciones farmacéuticas que comprenden un inhibidor del Factor Xa en el párrafo que une las paginas 8 y 9. Específicamente, las composiciones farmacéuticas que comprenden un inhibidor del Factor Xa de D1 tiene tal perfil de disolución que **6 horas** después de combinar la composición de liberación modificada con un medio de disolución bajo condiciones de prueba estándar se libera menos del 50 por ciento del inhibidor del Factor Xa.

La prueba de disolución en la Tabla 5 de la pagina 21 de D1 demuestra, además, que sus composiciones farmacéuticas que comprenden un inhibidor del Factor Xa sin celulosa microcristalina necesita al menos 12 horas para liberar el 70 por ciento del inhibidor del Factor Xa.

En suma, las composiciones farmacéuticas de D1 tienen un perfil de disolución en el cual el inhibidor del Factos Xa se libera durante periodos prolongados de tiempo después de la administración oral, por ejemplo, durante al menos 12 o 24 horas. Por el contrario, las composiciones farmacéuticas de la presente invención que comprenden una **cantidad terapéuticamente efectiva** de las partículas de apixaban cristalinas que tienen un D_{90} igual o menor a $89\ \mu\text{m}$ pueden permitir una disolución mas rápida en la cual al menos 77 por ciento del apixaban se disuelve en 30 minutos. Dicho de otra manera, D1 exhibe un perfil de disolución que es diferente a un opuesto al perfil de disolución que se puede lograr de cuerdo con la presente invención en la cual las particulas de apixaban cristalinas tienen un D_{90} igual o menor de $89\ \mu\text{m}$.

D1 aleja sus enseñanzas de la presente invención por las diferencias en el perfil de disolución mencionadas anteriormente. Una persona versada en la materia, cuando enfrenta el problema de buscar la disolución *in vivo* consistente de apixaban, no habría estado motivada por D1, que se relaciona con una formulación de liberación retrasada.

De acuerdo con esto D1 no afecta el nivel inventivo de la presente solicitud.

Documento D2 (WO 2010003811).

Como se menciona anteriormente, D2 se relaciona con un proceso para modificar la morfología y/o el polimorfismo de compuestos orgánicos sólidos, tal como el tamaño del cristal, el hábito y la modificación, con proteínas anfifílicas, el uso correspondiente de las proteínas anfifílicas, y los sólidos modificados obtenibles mediante el proceso.

Este documento está relacionado con las propiedades de cristalización de los compuestos orgánicos en general. El apixaban es solo uno de entre más de 200 compuestos orgánicos estructural y funcionalmente diversos. A lo sumo, D2 enseña que las partículas se seleccionan con base en su uso deseado. Como en D1, no existe apreciación del efecto del tamaño de la partícula cristalina de apixaban sobre su disolución *in vivo* sin apreciar el problema técnico resuelto por la presente invención. De acuerdo con esto, D2 no afecta el nivel inventivo de la presente solicitud.

Documento D3 (WO 2009135947)

La enseñanza de D3 se relaciona con la técnica de elaboración de tabletas que tienen una carga de fármaco relativamente baja mediante granulación en seco. Este específicamente se dirige al problema técnico de mezclar una gran proporción de excipiente con una pequeña proporción de fármaco en forma de polvo para la granulación de manera que se garantice un grado de segregación suficientemente bajo (D3, página 6, renglones 14-19). De nuevo, no se aprecia el efecto del tamaño de la partícula cristalina de apixaban sobre su disolución *in vivo* y no existe apreciación del problema técnico resuelto por la presente invención. Así, este documento no puede afectar el nivel inventivo de la presente invención.

D4 (WO2006108643)

D4 se relaciona con inhibidores de proteasa que activan el canal y sus usos farmacéuticos. Es en ese contexto que esta referencia describe formulaciones farmacéuticas. Sin embargo, D4 no está relacionado con la formulación de apixaban que es un inhibidor del factor Xa. D4 menciona el uso de los inhibidores del factor Xa en relación con el tratamiento de

enfermedades mediadas por la inhibición de una proteasa que activa el canal. D4 no describe formulaciones farmacéuticas que comprendan inhibidores del factor Xa o sus tamaños de partícula, y ciertamente no se relaciona con el perfil de disolución del apixaban y los problemas técnicos asociados con este. Por lo tanto no era posible derivar de manera evidente la presente invención de las divulgaciones del documento D4.

Documento D5 (US 2006160841)

El objeto de D5 es desarrollar un proceso de cristalización robusto que pueda producir cristales pequeños y uniformes con alta pureza, alta estabilidad y gran área de superficie, y sin necesidad de molienda poscristalización (D5, párrafo [0011]). Este enseña un proceso para transformar un polimorfo de apixaban a otro polimorfo de apixaban. Esta referencia, sin embargo, no enseña ninguna composición farmacéutica, mucho menos una que incluya una cantidad terapéuticamente efectiva de las partículas de apixaban cristalinas y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. D5 no se relaciona con ninguna de tales composiciones.

En su lugar, D5 enseña una suspensión que contiene partículas de apixaban, que no es una composición farmacéutica tal como se reivindicó. No existe apreciación del efecto del tamaño de la partícula cristalina de apixaban sobre su disolución *in vivo* y no existe apreciación del problema técnico resuelto por la presente invención.

De hecho, con base en la divulgación en D5 en el párrafo [0020] con relación a la estabilidad termodinámica un polimorfo con un D_{90} por encima de 100 μm o 150 μm puede ser mas termodinámicamente estable. El documento D5 no afecta el nivel inventivo de la presente solicitud.

D6 (US 2006069258)

D6 se relaciona con la ciencia de la química sintética y enseña un proceso y los intermedios para elaborar 4, 5-dihidro-pirazolo[3, 4-c] pirid-2-onas tal como apixaban. D6, sin embargo, no maneja las formulaciones farmacéuticas de apixaban de ninguna forma. Así, no es posible que este documento afecte el nivel inventivo de la presente solicitud.

Es claro que no es posible derivar la presente invención de las enseñanzas de los mencionados documentos D1-D6 considerados individualmente o en combinación. De hecho fue sorprendente e inesperado que las formulaciones farmacéuticas de apixaban que comprenden partículas de apixaban cristalinas que tienen un corte máximo conduzcan a disolución *in vivo* consistente en humanos, de esta forma exposición consistente e inhibición del Factor Xa consistente (comparar párrafo [0006] de la presente solicitud).

De acuerdo con lo anterior la presente invención no se puede derivar de manera evidente de los documentos D1-D6 considerados independientemente o en cualquier combinación.

De las anteriores explicaciones debe ser claro el nivel inventivo de la presente solicitud.

Finalmente el solicitante presenta una solicitud divisional.

4. NOTIFICACIONES

Recibiré notificaciones en mis oficinas ubicadas en la Avenida 82 No. 10-62 Piso 6 de la ciudad de Bogotá, D.C.

Atentamente,



ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ

C.C. No. 79.143.366 de Usaquén

T.P. 20.281

Anexo:

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 14 reivindicaciones
- Formulario único de modificación
- Recibo de pago por modificación voluntaria
- Formulario único de solicitud divisional
- Recibo de pago por solicitud divisional.
- CD que incluye solicitud divisional.

REIVINDICACIONES (Modificadas para recurso)

1. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de apixaban en forma de partícula y cristalina y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, en donde las partículas de apixaban en la composición farmacéutica tienen un D_{90} igual o menor de 89 μm .
2. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de apixaban en forma de partícula y cristalina y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, en donde las partículas de apixaban en la composición farmacéutica tienen un D_{90} igual o menor de 85 μm .
3. La composición como se definió en la reivindicación 1, o reivindicación 2, en donde dicha composición comprende la forma N-1 de apixaban.
4. La composición como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde las partículas tienen un D_{90} igual o menor a 50 μm .
5. La composición como se definió en una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde las partículas tienen un D_{90} igual o menor a 30 μm .
6. La composición como se definió en una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde las partículas tienen un D_{90} igual o menor a 25 μm .

7. La composición como se definió en una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, que comprende además:

de 1% a 2% en peso de un tensoactivo.

8. La composición como se definió en la reivindicación 7, en donde el tensoactivo es lauril sulfato de sodio.

9. Una forma de dosis sólida que comprende la composición como se definió en una cualquiera de las reivindicaciones 1-8.

10. Una tableta que comprende la composición como se definió en una cualquiera de las reivindicaciones 1-8.

11. Una cápsula que comprende la composición como se definió en una cualquiera de las reivindicaciones 1-8.

12. Un proceso para la elaboración de tabletas de apixaban que tienen una composición como se definió en una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, 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 tabletas de la etapa (4)

13. El proceso 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 extragranular utilizando una malla o molino y combinarlo con los gránulos de la etapa (4);
- (6) Comprimir la combinación de la etapa (5) formando tabletas; y
- (7) Recubrir con películas las tabletas de la etapa (6).

14. El proceso de acuerdo con la reivindicación 12 o 13, en donde se utiliza un proceso de granulación en seco.

BM_RAC/BOGDMS-#1919896-V1-P2012_000041-REIVINDICACIONES_MODIFICADAS.DOCX

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
MODIFICACIONES Y/O CORRECCIONES

1. Identificación del Trámite

☐ Error material

☐ Modificación a una Solicitud en trámite

☐ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐ Persona Jurídica ☐

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY y PFIZER INC.

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐

Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Estados Unidos de América	Route 206 and Province Line Road Princeton, New Jersey 08543-4000, (US); 235 East 42nd Street New York, NY 10017 (US)	Princeton
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
alvaro.correa@bakermckenzie.com	3762211	6341500

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

Correa Ordoñez, Alvaro79.143.36620.281

Apellidos y NombreDocumento de identificaciónTarjeta profesional

Dirección y domicilio	Ciudad	
AV. 82 No. 10 62 Piso 5	Bogota	
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
alvaro.correa@bakermckenzie.com	3762211	6341500

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

4. Datos del trámite

Corrección:

Expediente No	<u>12.152.138</u>
Aparece	
Debe ser	

Modificación:

☒	Modificación al capítulo reivindicatorio.	
☐	Modificación al capítulo descriptivo.	
	<u>De conformidad con el artículo 34 de la Decisión 486, presento un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 14 reivindicaciones el cual se encuentra totalmente sustentado en la descripción originalmente presentada.</u>	
☐	Modificación al resumen.	
☐	Modificación a los dibujos.	
☐	Modificación al solicitante.	

5. Anexos

☐	Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación
☐	Poder, si fuere el caso.
☒	Documento que contiene las modificaciones o correcciones.
☐	Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.

6. Firma

Nombre y apellidos	Firma
Alvaro Correa Ordoñez	
C.C. 79.143.366	Tarjeta Profesional 20.281

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

2014 / 054

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 106624

Bogotá D.C., Octubre 07 de 2014 - 16:51:01

RECIBIDO DE : BAKER

NI 900.532.339

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	669238371	06/10/2014	121.855.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES	EN N. CREACION CORRECCION A SOLICITUD EN TRAMITE / MODIFICA	128.000.00	128.000.00
				\$128.000.00

SON: **CIENTO VEINTIOCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-152138- -00010-0000

Fecha: 2014-12-04 16:47:16 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 25

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.slc.gov.co e-mail: info@slc.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Octubre 7 de 2014 - 17:54:41