

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 36597

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-049473

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 26
del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 23 de mayo de 2006, con el N° 06-049473-00000-0000, por la sociedad Bayer Schering Pharma AG., a través de apoderado, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCIÓN DE UNA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA SÓLIDA DE ADMINISTRACIÓN ORAL", que corresponde a la solicitud internacional PCT/EP2004/012897 del 13 de noviembre de 2004.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 569 del 31 de octubre de 2006, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 18383 y notificado por fijación en lista el 25 de noviembre de 2011 se requirió a la solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico visibles a folios 185 a 192 del cuaderno administrativo, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión, para la concesión de la patente.

CUARTO: Que la solicitante mediante escrito radicado bajo el N° 06-049473-0014-0000 del 17 de febrero de 2012, respondió oportunamente el requerimiento formulado, y presentó nuevas reivindicaciones 1 a 17 (Fls. 205 y 206) que reemplazan las originalmente presentadas, atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo. Se aceptó el nuevo capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

QUINTO: Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina "*Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial.*"

SEXTO: Que las reivindicaciones 1 a 17 contenidas en los folios 205 y 206, no cumplen con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

6.1. Objeto de la invención

El objeto de la invención se refiere a la necesidad de disminuir la variación en la biodisponibilidad y en la tasa de absorción debido a la deficiente hidrosolubilidad relativa del activo 5-cloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil)-2-tiofencarboxamida. Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un procedimiento para la producción mediante granulación húmeda de una composición farmacéutica sólida de administración oral

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 36597

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-049473

que contiene 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-(3-oxo-4-morfolin)-fenil]1,3-oxazolidin-5-il)-metil)-2-tiofencarboxamida en forma hidrofílica.

6.2. 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 invocada, es decir, el 27 de noviembre de 2003.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US 6514529	Oxazolidinone tablet formulation	04/02/2003
D3	US 2003153610	Substituted oxazolidinones and their in the field blood coagulation	14/08/2003

El documento D1' revela un proceso para elaborar tabletas que contienen derivados de oxazolidinona (párrafo 1, Fl.83) en alta concentración para lograr niveles altos del activo en sangre (párrafo 7, Fl.84), que consiste en los pasos de:

- preparar un fluido de granulación;
- pre-mezclar el fluido con los excipientes;
- granular y tamizar la mezcla mojada;
- secar la mezcla en un lecho fluidizado;
- tamizar la mezcla seca obtenida;
- mezclar y adicionar otros materiales a la mezcla y tabletear (párrafo.77, tabla-us-12, Fl.89; párrafos 43-45, Fl.86).

El documento D3 enseña que los compuestos anticoagulantes (párrafo 356, Fls.149-150) preferiblemente son administrados por vía oral (párrafo 366, Fl.150) en forma de tabletas, tabletas recubiertas de azúcar, píldoras y gránulos (párrafo 367, Fl.150; reivindicaciones 10-14, Fl.152), cuya formulación incluye solventes, excipientes adecuados como emulsificantes o dispersantes (pág. 369, Fl. 150).

6.3. 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, los compuestos reclamados en la solicitud no tienen nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 se refiere a: *"Un procedimiento para la producción de una composición farmacéutica sólida de administración oral que*

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 36597

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-049473

contiene 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil]-2-tiofencarboxamida en forma hidrofílica" (Fl. 205).

La tabla siguiente presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 1, y las reveladas D1 y D3, que representan el estado de la técnica:

Tabla 1

Características esenciales	D3	D1
Un procedimiento para la producción de una composición farmacéutica sólida de administración oral	No se especifica el procedimiento de obtención de la composición farmacéutica para administración por vía oral	Un procedimiento para la producción de una composición farmacéutica sólida de administración oral (Párrafo. 77, Fl.89, manufactura de tabletas)
Que contiene 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil)-2-tiofencarboxamida en forma hidrofílica	Se menciona el activo 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolin il)-fen il]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil)-2-tiofencarboxamida (párrafo 0145, Fl.147)	Oxazolidinona (párrafo 0009, Fl.84)
a. En primer lugar se produce mediante granulación húmeda, un granulado que contenga el principio activo (I) en forma hidrofílica	No se nombra el procedimiento de granulación húmeda	Se produce mediante granulación húmeda un granulado que contenga el activo. (párrafo 77, Fl.89)
b. Y luego, el granulado dado el caso con adición de aditivos farmacéuticos adecuados, se transforma en una composición farmacéutica	Se indica la obtención de composiciones farmacéuticas para administración oral del compuesto por medios conocidos en forma de gránulos o tabletas. (párrafos 0363 y 0367, pág 15, Fl.150)	El granulado con adición de aditivos, se transforma en la composición farmacéutica (párrafos 43 a 45, Fl.86)

Los documentos D1 y D3 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque:

D1 revela un proceso de granulación húmeda para elaborar tabletas que contienen derivados de oxazolidinona (párrafo 1, Fl.83) en alta concentración para lograr niveles altos del activo en sangre (párrafo 7, Fl.84), que consiste en los pasos de:

- a. preparar un fluido de granulación;

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 36597

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-049473

- b. pre-mezclar el fluido con los excipientes;
- c. granular y tamizar la mezcla mojada;
- d. secar la mezcla en un lecho fluidizado;
- e. tamizar la mezcla seca obtenida;
- f. mezclar y adicionar otros materiales a la mezcla y tabletear (párrafo 77, tabla-us-12 Fl.89; párrafos 43-45, Fl.86).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el procedimiento de D1 consiste en que el agente activo derivado de oxazolidinona de la presente solicitud es rivaroxaban en forma hidrofílica y en D1 se indica la presencia de oxazolidinona particularmente linezolid (párrafos 00008 y 00074, Fls.84 y 88)

D3 divulga una composición farmacéutica para la administración oral de derivados de oxazolidinonas, especialmente de la 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil)-2-tiofencarboxamida (rivaroxavan) la cual es obtenida por medios conocidos (párrafos 0363 a 0367, Fl.150; y párrafo 0145, Fl.147)

La diferencia con D3 consiste en que la anterioridad no divulga el estado hidrofílico del activo 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 el incluir el rivaroxaban hidrofílico y utilizar un procedimiento de granulación húmeda consiste en que se obtiene una composición farmacéutica del activo 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-(3-oxo-4-morfolin)-fenil]1,3-oxazolidin-5-il)-metil)-2-tiofencarboxamida (rivaroxavan) con solubilidad mejorada. Sin embargo, es ampliamente conocido por el técnico medio el incremento en la solubilidad de un fármaco poco soluble mediante la técnica de hidrofílicación².

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo lograr un proceso para la obtención de una composición farmacéutica del activo 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-(3-oxo-4-morfolin)-fenil]1,3-oxazolidin-5-il)-metil)-2-tiofencarboxamida (rivaroxavan) con una biodisponibilidad mejorada a partir de lo divulgado en el estado de la técnica?.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia desarrollaría una composición farmacéutica en forma sólida del compuesto 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-(3-oxo-4-morfolin)-fenil]1,3-oxazolidin-5-il)-metil)-2-tiofencarboxamida hidrofílica con fundamento en la tecnología conocida de granulación húmeda divulgada para compuestos derivados de oxazolidinonas como se enseña D1, para obtener una forma farmacéutica sólida de administración oral de rivaroxaban como lo sugiere el documento D3 (párrafos 366 y 367, Fl.150). Asimismo, con el fin de mejorar su biodisponibilidad se realizaría una hidrofílicación del fármaco, ya que es de conocimiento común, que la liberación de los fármacos poco solubles hidrófobos puede ser mejorada significativamente mediante la creación de una superficie hidrófila a través de la mezcla intensiva del fármaco hidrófobo con una pequeña cantidad de una solución de un excipiente hidrófilo. Esta técnica se introdujo previamente para la producción de microgránulos. Los datos presentados indican que el material hidrófilo se distribuye

2 . C. F. Lerk, M. Lagas, J. T. Fell, P. Nauta. Effect of hydrophilization of hydrophobic drugs on release rate from capsules. Vol. 67, Issue 7, pages 935-939, July 1978. (Fl. 272).

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 36597

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-049473

mecánicamente sobre la superficie hidrófoba5, la creación de capilares hidrófilos en una cápsula o tableta permite una rápida penetración del fluido de disolución, lo que resulta en una mejorada dispersión de las partículas mojadas, de modo que la superficie máxima del polvo es expuesta al medio de disolución. Además, es también conocido que la hidrofiliación de fármacos hidrófobos tiene una ventaja importante ya que permite que la velocidad de liberación sea independiente de la tensión superficial del medio de disolución (Fl. 272). Igualmente, los estudios han demostrado que el proceso de granulación en general incrementa la velocidad de disolución de las drogas poco solubles (Fl.175, pág. 873, columna derecha).

Por otra parte, se considera que los datos de liberación *in vitro* presentados por el solicitante (Fl. 34) no son sorprendentes, ya que de acuerdo con los conocimientos comunes⁵ se sabe que los procesos de hidrofiliación y de granulación favorecen la absorción, solubilidad y por ende se incrementa la biodisponibilidad de la molécula. Por lo anterior el proceso y la composición reclamada se consideran obvios y carecen de nivel inventivo.

De otro lado, la reivindicación 6 se refiere a: *"una composición farmacéutica sólida de administración oral que se produce mediante el procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1"*(Fl. 205).

La tabla siguiente presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 1, y las reveladas D1 y D3 que representan el estado de la técnica.

Características esenciales	D3	D1
Composición farmacéutica sólida de administración oral que se produce mediante el procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1	Composición farmacéutica sólida de administración oral que contiene 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil)-2-tiofencarboxamida (párrafo 367, Fl.150; reivindicaciones 10-14, Fl. 152)	Un procedimiento para la producción de una composición farmacéutica sólida de administración oral (párrafo 77, Fl. 89 manufactura de tabletas). Se produce mediante granulación húmeda un granulado que contenga el activo (párrafo 77, Fl. 89). El granulado con adición de aditivos, se transforma en la composición farmacéutica (párrafos 43 a 45, Fl. 86)

El documento D3 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 6 porque divulga una composición farmacéutica para la administración de derivados de oxazolidinonas, especialmente de la 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil)-2-tiofencarboxamida (Fl.150, párrafo 367); reivindicaciones 10-14, Fl.152).

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 36597

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-049473

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 6 y el producto de D3 consiste en que la anterioridad no divulga el estado hidrofiliado de la 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil)-2-tiofencarboxamida.

Por su parte, D1 revela un proceso de granulación húmeda para elaborar tabletas que contienen derivados de oxazolindiona (párrafo 1, Fl. 83) en alta concentración para lograr niveles altos del activo en sangre (párrafo 7, Fl. 84), que consiste en los pasos de:

- a. preparar un fluido de granulación;
- b. pre-mezclar el fluido con los excipientes;
- c. granular y tamizar la mezcla mojada;
- d. secar la mezcla en un lecho fluidizado;
- e. tamizar la mezcla seca obtenida;
- f. mezclar y adicionar otros materiales a la mezcla y tabletear (Párrafo 77, tabla 12 Fl. 89; párrafos 43-45, Fl. 86).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 6 y el procedimiento de D1 consiste en que el agente activo derivado de oxazolidinona de la presente solicitud es rivaroxaban en forma hidrofiliada y en D1 se indica de manera general la presencia de oxazolidinona particularmente linezolid (Fls. 84 y 88, párrafos 00008 y 00074).

El efecto que logra el incluir el rivaroxaban hidrofiliado en la composición consiste en lograr una adecuada biodisponibilidad gracias al incremento en la solubilidad.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo modificar la composición conocida en D3 para mejorar la solubilidad de rivaroxaban (5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil)-2-tiofencarboxamida y hacerlo más biodisponible?

Sin embargo, D1 enseña un proceso de obtención de composiciones orales mediante granulación húmeda que contienen derivados de oxazolindiona (párrafo 1, Fl. 83) en alta concentración para lograr niveles altos del activo en sangre (párrafo 7, Fl. 84).

En consecuencia, siendo ampliamente conocido por la persona del oficio normalmente versada en la materia que la liberación de los fármacos poco solubles hidrófobos puede ser mejorada significativamente mediante la creación de una superficie hidrófila mediante la mezcla intensiva del fármaco hidrófobo con una pequeña cantidad de una solución de un excipiente hidrófilo, incluiría el agente activo hidrofiliado mediante la composición de D3 y prepararía dicha composición mediante el proceso previamente divulgado en D1. Por lo cual la solicitud se considera obvia.

Por otra parte, es oportuno aclarar que, contrario a lo afirmado por la solicitante, la persona versada en la materia reconocería la pertinencia de la información contenida en D1 en el desarrollo de un proceso para la preparación de una forma farmacéutica oral que comprenda un fármaco del grupo de las oxazolidinonas, en donde dicha forma farmacéutica tenga una adecuada biodisponibilidad, toda vez que D1 revela un proceso de granulación húmeda para elaborar tabletas que contienen derivados de oxazolindiona (Fl. 83, párrafo 1) en alta concentración para lograr niveles altos del activo en sangre (Fl. 84, párr.7), que consiste en los pasos de:

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 36597

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-049473

- a. preparar un fluido de granulación;
- b. pre-mezclar el fluido con los excipientes;
- c. granular y tamizar la mezcla mojada;
- d. secar la mezcla en un lecho fluidizado;
- e. tamizar la mezcla seca obtenida;
- f. mezclar y adicionar otros materiales a la mezcla y tabletear (párrafo 77, tabla 12 Fl. 89; párrafos 43-45, Fl.86).

En consecuencia el documento D1 revela el procedimiento para la producción de una composición farmacéutica sólida de administración oral por la técnica de granulación húmeda para compuestos que ofrece un adecuado perfil de liberación del fármaco y que coincide con las etapas de producción propuestas en la reivindicación 1 de la presente solicitud. Si bien D1 no divulga el proceso de hidrofiliación del fármaco, este proceso es ampliamente conocido en el estado de la técnica, habiéndose demostrado que la liberación de los fármacos poco solubles hidrófobos puede ser mejorada significativamente mediante la creación de una superficie hidrófila mediante la mezcla intensiva del fármaco hidrófobo con una pequeña cantidad de una solución de un excipiente hidrófilo. De modo que una persona versada en la materia buscando formular rivaroxaban por vía oral conociendo su pobre solubilidad, acudiría de manera evidente a la técnica de hidrofiliación del fármaco ampliamente conocida y utilizaría un proceso de granulación húmeda como lo divulga D1. Si bien esta anterioridad no especifica que el proceso de granulación favorezca la biodisponibilidad, esta aclaración no es necesaria para la persona versada en la materia, ya que hace parte de los conocimientos del técnico medio que el proceso de granulación en general incrementa la velocidad de disolución de los fármacos poco solubles (pág. 873, columna de la derecha, Fl. 175).

En referencia al argumento de la solicitante, según el cual el documento D3 no proporciona sugerencia alguna que sea crucial para resolver el problema relacionado con que el rivaroxaban se encuentre presente en su forma hidrofiliada esta Superintendencia se permite remitir al solicitante al párrafo 366 de D3 (Fl. 150) en donde se sugiere la vía oral como la preferida para la administración del compuesto 5-cloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil)-2-tiofencarboxamida y se señalan también como formas farmacéuticas favoritas las tabletas, píldoras o gránulos. En consecuencia, D3 sí sugiere la importancia de la preparación de una forma farmacéutica sólida de administración oral para la administración de rivaroxaban y conociéndose las propiedades fisicoquímicas de este agente activo la persona versada en la materia identificaría la necesidad de mejorar su solubilidad mediante técnicas ampliamente descritas en la literatura como lo son la hidrofiliación y la granulación, tal y como se indicó en el análisis de nivel inventivo.

En conclusión, teniendo en cuenta que los argumentos de la solicitante no desvirtúan de manera alguna las objeciones a la patentabilidad ya sustentada, el Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada "PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCIÓN DE UNA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA SÓLIDA DE ADMINISTRACIÓN ORAL".

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 36597

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-049473

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución a la doctora Luz Clemencia de Páez, en su calidad de apoderada de Bayer Schering Pharma AG, o a quien haga sus veces, entregándole copia de la misma y advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los cinco 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 15 Jun 2012

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO (E),


CARMEN LILIA VALDERRAMA ROJÁS

Doctora
LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ
Carrera 4 N° 72 – 35.
Bogotá D.C.

Elaboró: Gloria Jacqueline Alfonso Rozo ✓
Revisó: Andres Casas Santofimio ✓
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez ✓
Aprobó: Jose Luis Londoño Fernandez ✓