

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 27334

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad.PCT/06-49473

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en el artículo 3, numeral 34, del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO

PRIMERO: Que mediante Resolución N° 36597 del 15 de junio de 2012, la Superintendencia de Industria y Comercio negó patente de invención a la creación denominada: "PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCIÓN DE UNA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA SÓLIDA DE ADMINISTRACIÓN ORAL", con fundamento en el artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, al estimar que la invención en estudio no cumplió con el requisito de nivel inventivo.

SEGUNDO: Que mediante escrito radicado en esta Entidad el 26 de julio de 2012 con el N° 06-049473-00017-0000, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, la sociedad Bayer Schering Pharma AG, por intermedio de apoderada, interpuso recurso de reposición contra la citada Resolución con fundamento en los argumentos que a continuación se sintetizan:

Frente al nivel inventivo de la solicitud, la sociedad recurrente sostiene que "(...) el análisis del examinador no sigue la evaluación del problema solución, tal como define el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina. El examinador no estableció cuál es el estado de la técnica más cercano a la reivindicación 1. El examinador señala: "Los documentos D1 y D3 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1". Sin embargo, se sabe que el estado de la técnica más cercano es uno solo. No se puede indicar que dos documentos son el estado de la técnica más cercano"...Debido a la falta de definición del estado de la técnica más cercano, el Examinador enumera las diferencias de la reivindicación respecto a cada uno de los documentos D1 y D3 y no sólo respecto al estado de la técnica más cercano".

Menciona que "El examinador señala en la tabla comparativa que el documento D3 no especifica el procedimiento de obtención de la composición farmacéutica para administración por vía oral, sin embargo no menciona dicha diferencia al momento de argumentar por qué dicho documento resulta el estado de la técnica más cercano... "El examinador incluye elementos de la solución en la definición del problema técnico lo cual no debe realizarse, según el aparte arriba señalado. Por lo anterior y sumado al hecho que el Examinador cita documentos técnicos adicionales a D1 y D3 para afirmar la obviedad de la presente solicitud, se considera que el análisis del examinador va en contravía del espíritu del Artículo 18 de la Decisión 486, el cual señala que una invención es inventiva si no hubiese podido ser derivada de manera obvia por una persona medianamente versada en

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 27334

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad.PCT/06-49473

la materia, en la fecha de la presentación de la solicitud".

Frente a las enseñanzas del documento D1, la sociedad recurrente señala: "Una persona versada en la materia no tendría en cuenta las enseñanzas de D1 como guía para formular el rivaroxaban". El señor recurrente señala que para una persona versada en el diseño de formas de dosificación farmacéuticas, las mayores consideraciones en el diseño de las mismas no incluyen similitudes en la estructura química y que el texto "Pharmaceutics, The Science of Dosage Form Design" menciona que las mayores consideraciones son: 1. Las propiedades fisicoquímicas del fármaco, 2. Consideraciones biofarmacéuticas, tales como la vía de administración y 3. Consideraciones terapéuticas del estado de la enfermedad a tratar...Adicionalmente, Aulton especifica lo que se entiende por propiedades químicas y físicas de una sustancia medicamentosa y señala: "Estas propiedades, tales como disolución, tamaño del cristal y forma polimórfica, estabilidad del estado sólido y las interacciones entre medicamento-aditivo, pueden tener efectos profundos en la disponibilidad fisiológica y la estabilidad física y química de la droga". Igualmente, existen otros autores que recalcan la importancia de las propiedades fisicoquímicas y no la estructura química en la formulación de medicamentos...(ver documentos: "Jain et al., "Pharmaceutical product development technologies based on the biopharmaceutical classification system", Pharmazie 64 (2009) 8, pp. 483-490 y "El sistema de clasificación biofarmacéutica"...Por lo tanto, una persona versada en la materia que busca preparar una nueva forma de dosificación identificaría las propiedades fisicoquímicas del compuesto activo, tales como la solubilidad, al ser uno de los factores de mayor importancia. Las similitudes entre la estructura química de dos compuestos no es una propiedad que estas referencias enseñen como indicador de que las mismas vayan a presentar similitudes en la formulación. De tal manera que, una persona versada en la materia no se vería motivada a usar una formulación para una droga diferente que puede tener una parte del núcleo de la estructura similar pero que tiene una diferencia significativa en la solubilidad, tal como en el caso de linezolid y rivaroxaban".

Sostiene que "El rivaroxaban es poco soluble en agua, teniendo una solubilidad únicamente 7mg/L. En contraste, el linezolid (revelado en D1), tiene una solubilidad mucho mayor en agua que el rivaroxaban. El linezolid tiene una solubilidad de 3000mg/L y por tanto es 400 veces más soluble que el rivaroxaban...Una Persona versada en la materia habría notado esta gran diferencia en la solubilidad entre la droga de D1 y el rivaroxaban y por tanto, no se habría visto motivada a sustituir el rivaroxaban por linezolid. Asimismo, una persona versada en la materia no se vería influenciada a emplear rivaroxaban en lugar de linezolid teniendo en cuenta que ambos compuestos comparten una estructura similar y que en el campo de nuevas formas de dosificación se buscan

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 27334

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad.PCT/06-49473

propiedades fisicoquímicas similares, en especial la solubilidad y no similitudes en la estructura química. Así entonces, teniendo en cuenta que las propiedades fisicoquímicas entre estos dos compuestos son tan diferentes, una persona versada en la materia no esperaría obtener una sustitución exitosa".

A continuación agrega que "(...) D1 establece que existe la necesidad de una formulación en forma de tableta que permita una carga alta de fármaco con niveles de sangre similares a la administración I.V (col. 1, líneas 24 a 35), más sin embargo, no proporciona dato alguno aparte de las afirmaciones generales realizadas que demuestren que dicho efecto fue obtenido. Una persona versada en la materia se basaría en datos existentes y no en afirmaciones generales de los efectos deseados antes de tener una expectativa razonable de éxito con una formulación determinada. Igualmente, D1 no enseña o sugiere suspender el linezolid en un granulado líquido o emplear granulación húmeda de lecho fluidizado. En contraste, la formulación de linezolid de D1 es granulada usando un mezclador de alta cizalladura, tal como se muestra en la columna 10, línea 10 y que se incluye un secado de lecho fluido en lugar de la granulación húmeda (ver columna 10, líneas 4-14 y col 8, líneas 27 a 40). En la columna 5, líneas 52 a 67 y 55-557 se refiere a la etapa de granulación, más sin embargo, se menciona que la granulación se lleva a cabo con un mezclador de alta cizalladura en lugar de un lecho fluidizado".

Frente a las enseñanzas del documento D3 citado como referencia, la recurrente sostiene: "Con respecto al documento US2003153610 (D3), vale la pena resaltar que la tableta A y la tableta B NO son obtenidas a partir de gránulos de principios activos hidrofiliados. En la tableta A el ingrediente activo no es hidrofiliado. En la tableta A el ingrediente activo y el excipiente/aglutinante son físicamente mezclados lo cual, como sabe una persona medianamente versada en la materia, no da lugar a un ingrediente activo hidrofiliado. La tableta B es obtenida por granulación de lecho fluidizado y esta tableta contiene un ingrediente activo hidrofiliado...El problema técnico de la presente invención, cómo se mencionó anteriormente, es la necesidad de proporcionar una composición farmacéutica sólida de rivaroxaban, administrable por vía oral con biodisponibilidad mejorada. Este problema es resuelto con la composición farmacéutica que contiene rivaroxaban en su forma hidrofiliada. Por lo tanto, la composición de la presente invención tiene la ventaja técnica que presenta una biodisponibilidad mejorada".

A continuación señala: "Ahora bien, una persona versada en la materia sabría que la granulación húmeda puede llevar a reducir la velocidad de liberación. Sin embargo, se piensa que una de las razones que permite esto es que la granulación húmeda favorece la formación de hidratos de los ingredientes activos particulares. El hecho que los hidratos en comparación con el anhidrato del ingrediente activo generalmente presenta una solubilidad reducida y en consecuencia, reduce la liberación, puede tener un efecto duradero en la

Página 3 de 11

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 27334

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad.PCT/06-49473

biodisponibilidad. No obstante, aunque no se conoce una explicación concreta para un peor rendimiento de la disolución de ingredientes activos debido a la granulación húmeda, este fenómeno como tal es bastante familiar para una persona versada en la materia y es descrito en una multiplicidad de documentos" El señor recurrente menciona el texto de Liebermann y señala que dicho documento menciona que "Se puede disminuir la disolución de las drogas a partir de los gránulos del interior luego de la desintegración de la tableta si no es formulada y procesada correctamente" y que "la disolución de los gránulos de la droga puede ser un problema". El señor recurrente también señala que el documento de Liebermann describe otros métodos además de la granulación en húmedo, tales como granulación en seco, compactación directa, etc y no hace un énfasis especial en el proceso de granulación en húmedo como particularmente adecuado y señala además que "la mayor desventaja de la granulación en húmedo es el costo".

Agrega que "Adicionalmente, las velocidades altas de liberación de composiciones farmacéuticas no son cruciales para obtener una biodisponibilidad alta, tal como se señala en el anexo 6.5 presentado en respuesta al oficio 18383" la droga en la tableta debe ser biodisponible. Esta propiedad es monitoreada en dos pruebas, la prueba de desintegración y la prueba de disolución. Sin embargo, la biodisponibilidad de la droga de una tableta u otra forma de dosificación es un problema bastante complejo, y los resultados de estas dos pruebas en sí mismas no proporcionan un indicador de biodisponibilidad (ver página 11 del anexo 6.5). Este elemento es confirmado por los ejemplos de la presente invención. Las tabletas A y B presentan velocidades de liberación similares in vitro pero biodisponibilidades distintas (ver páginas 10 y 11 de la solicitud internacional)".

Más adelante señala: "El documento D3 no proporciona enseñanza o sugerencia alguna que sea crucial para resolver el problema relacionado con que el rivaroxaban se encuentra presente en su forma hidrofílica. De modo que, la materia de invención de la presente solicitud, no se derivaría de manera obvia u evidente de las enseñanzas de dicho documento".

Finalmente sostiene que: "Los diferentes efectos de partición de la tinta en el ensayo de tableteo directo vs granulación húmeda son explicados por las diferencias en el comportamiento del aglutinante en estos procesos. La mezcla íntima del tinte y el ingrediente activo que permite envolver las partículas del ingrediente activo con el aglutinante se logra con la granulación húmeda pero no por la mera mezcla de estos componentes en el tableteo directo. Por lo tanto, es claro que el envoltimiento del ingrediente activo permite la humectabilidad deseada de las partículas del ingrediente activo permite la humectabilidad deseada de las partículas del ingrediente activo, es decir el efecto de

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 27334

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad.PCT/06-49473

hidrofilización del ingrediente activo...el problema de proveer una composición con una liberación in vitro aceptable sería resuelto con la fabricación de tabletas de rivaroxaban sin granulación previa. Tal como demuestran las tabletas A y B de la descripción, se provee una liberación in vitro similar. La tableta es obtenida de manera directa, pero el rivaroxaban no está presente en forma hidrofilizada y es precisamente esta forma una característica técnica de la invención, la cual contribuye a resolver el problema que muestran los resultados de las tabletas A y B. La biodisponibilidad de la tableta B es incrementada en un 35%".

Para concluir sus argumentos menciona que el merito investigativo de la presente solicitud ha sido reconocido por otras oficinas de patentes del mundo las cuales han otorgado patentes para invenciones equivalentes tales como Europa, China y Australia.

TERCERO: Que dentro del contexto antes descrito, esta Entidad procede a resolver el recurso de reposición interpuesto en los siguientes términos:

En cuanto a los argumentos referidos al nivel inventivo de la solicitud, es pertinente aclarar a la recurrente que según el Art. 16 de la Decisión 486 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"*. Teniendo en cuenta lo anterior, este Despacho encuentra que el estado de la técnica cercano al proceso revelado en la reivindicación 1 corresponde a los documentos D1 y D3, teniendo en cuenta que dichos documentos proporcionan enseñanzas que conducirían a la persona de nivel medio versada en la materia a obtener el proceso reclamado. El examen de nivel inventivo realizado sí sigue los pasos señalados por el método problema solución, porque se determina el estado de la técnica más cercano (documentos D1 y D3), teniendo en cuenta que los dos documentos proporcionan enseñanzas que en combinación con el conocimiento de la persona normalmente versada en la materia, permitirían llegar al proceso reclamado. Teniendo en cuenta que los documentos D1 y D3 se consideran cercanos a la materia reclamada, se determinaron las diferencias con respecto a dichos documentos que representan el estado de la técnica más cercano al proceso reclamado y posteriormente se define el problema técnico a solucionar sobre la base de dichos documentos.

Se aclara a la recurrente que el documento D3 se considera estado de la técnica cercano al proceso reclamado, debido a que dicho documento enseña el compuesto 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil]-2-tiofencarboxamida y sugiere composiciones para su administración por vía oral en forma de tabletas o en forma de gránulos (Fl. 150) y a pesar que dicho documento no señale específicamente el proceso de obtención de dichas formas farmacéuticas, estos son procesos ampliamente conocidos por

Página 5 de 11

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 27334

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad.PCT/06-49473

la persona de nivel medio versada en la materia y por lo tanto no es necesario que el documento enseñe la forma como dichas tabletas o gránulos se pueden obtener. Adicionalmente, se debe tener en cuenta que el análisis de nivel inventivo llevado a cabo a la presente solicitud se basa en las enseñanzas que en conjunto revelan los documentos D1 y D3 y no de las enseñanzas del documento D3 en forma aislada.

De igual manera es oportuno mencionar, que el problema técnico se plantea con base en los documentos del estado de la técnica y al efecto técnico logrado por las diferencias con respecto a dicho estado de la técnica, en este caso el problema técnico es el mismo planteado por el solicitante, el cual es la necesidad de proporcionar un proceso para la obtención de una composición del principio 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 (rivaroxaban) con una biodisponibilidad mejorada y no es aceptable la afirmación del solicitante en cuanto a que se están incluyendo elementos de la solución en la definición del problema técnico.

Ahora bien, respecto a la afirmación de la solicitante en cuanto a que el examinador cita documentos técnicos adicionales a D1 y D3, vale la pena aclarar que el documento titulado "Effect of hydrophobic drugs on release rate from capsules" es citado con el fin de evidenciar que la técnica de hidrofiliización es del conocimiento del técnico medio versado en la materia tal como se señala en el examen de nivel inventivo realizado.

Frente a los argumentos referidos a las enseñanzas del documento D1, es del caso precisar que a pesar que el linezolid y el rivaroxaban presenten diferentes solubilidades, una persona de nivel medio versada en la materia conoce que el proceso de granulación húmeda (que es uno de los procesos más usados en la industria farmacéutica) incrementa la velocidad de disolución de los fármacos poco solubles (Pág. 873, col. De la derecha, Fl. 175), por lo tanto, una persona normalmente versada en la materia que conoce por el documento D3 que el fármaco 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil]-2-tiofencarboxamida (rivaroxaban) se debe administrar preferiblemente por vía oral y que se puede formular en forma de tabletas o gránulos, se vería motivada a usar el método enseñado en el documento D1 el cual enseña un proceso de granulación húmeda para elaborar tabletas que contienen derivados de oxazolidinona (Fl. 83, párr.1) en alta concentración para lograr niveles altos del activo en sangre (Fl. 84, Párr. 7) 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;

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 27334

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad.PCT/06-49473

- 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 (Párr. 77, tabla 12, Párr. 43 – 45).

Si bien el documento D1 no divulga el proceso de hidrofiliación del fármaco, este proceso es ampliamente conocido en el estado de la técnica¹, 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 el documento D1 citado como referencia, teniendo en cuenta que a pesar que el rivaroxaban presente una solubilidad menor a la del linezolid, la solubilidad del rivaroxaban puede ser mejorada usando la técnica de hidrofiliación.

Se aclara a la recurrente, que una persona versada en la materia sí se vería motivada a usar el proceso revelado en el documento D1, porque el documento D3 enseña que el rivaroxaban se puede usar en forma de gránulos y tabletas, y porque la solubilidad del rivaroxaban puede ser mejorada usando la técnica de hidrofiliación conocida por la persona de nivel medio versada en la materia², que consiste en crear una superficie hidrófila mediante la mezcla intensiva del fármaco hidrófobo con una pequeña cantidad de una solución de un excipiente hidrófilo, por lo que la diferencia en solubilidades entre el linezolid y el rivaroxaban se ve superada al usar la técnica de hidrofiliación.

La recurrente sostiene que "(...) D1 establece que existe la necesidad de una formulación en forma de tableta que permita una carga alta de fármaco con niveles de sangre similares a la administración... D1 no enseña o sugiere suspender el linezolid en un granulado líquido o emplear granulación húmeda de lecho fluidizado. En contraste, la formulación de linezolid de D1 es granulada usando un mezclador de alta cizalladura, tal como se muestra en la columna 10, línea 10 y que se incluye un secado de lecho fluido en lugar de la granulación húmeda (ver columna 10, líneas 4-14 y col 8, líneas 27 a 40)".

Al respecto es del caso precisar, que el documento D1 claramente enseña un

1 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.

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: 27334

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad.PCT/06-49473

proceso de granulación húmeda ya que hace referencia al uso de un fluido granulante y posteriormente a tamizar y secar los gránulos húmedos. Por otro lado, cabe señalar que la descripción de la presente solicitud (Pág. 3, Fl. 21) señala que la granulación húmeda puede ser llevada a cabo en un mezclador o en un lecho fluidizado, por lo tanto no se evidencia que el hecho de llevar a cabo la granulación en lecho fluidizado genere algún efecto superior, más aún teniendo en cuenta que el ejemplo 2 de la presente solicitud claramente sugiere que la granulación se puede llevar a cabo usando equipos diferentes al granulador de lecho fluidizado.

Finalmente, a pesar que el documento D1 no presente algún ensayo que demuestre que las formulaciones ejemplificadas permiten obtener niveles de sangre similares a los de la administración I.V, la persona de nivel medio versada en la materia se vería motivada a usar el proceso revelado en el documento D1, porque además, por sus conocimientos generales sabe que el proceso de granulación en general incrementa la velocidad de disolución de los fármacos poco solubles (Fl. 175, Pág. 873, col. de la derecha).

En cuanto a las enseñanzas del documento D3 y al efecto técnico de las composiciones reclamadas, se aclara a la recurrente que el efecto obtenido con las composiciones de la presente solicitud es esperado y no resulta para nada sorprendente, teniendo en cuenta que la tableta B de la presente solicitud comprende el principio activo hidrofiliado, mientras que en la tableta A dicho principio activo (rivaroxaban) no se encuentra hidrofiliado, teniendo en cuenta que es conocido que el proceso de hidrofiliación es un proceso que permite mejorar la solubilidad de fármacos hidrófobos, es de esperarse que al mejorar la solubilidad del fármaco también mejore la biodisponibilidad de las composiciones que lo contienen, más aún cuando se usa el proceso de granulación húmeda que también se conoce que incrementa la velocidad de disolución de los fármacos poco solubles.

En cuanto a la mención del documento de Liebermann, allí se señala que se puede disminuir la disolución de un fármaco a partir de los gránulos cuando la tableta no es formulada correctamente, sin embargo, el documento D1 enseña un método para obtener gránulos de principios activos tipo oxazolidinonas que permiten lograr una carga alta de fármaco con niveles de sangre similares a la administración I.V, por lo tanto, una persona versada en la materia se vería motivada a usar dicho proceso con el fin de obtener composiciones de rivaroxaban con mejor biodisponibilidad.

Se argumenta que "Adicionalmente, las velocidades altas de liberación de composiciones farmacéuticas no son cruciales para obtener una biodisponibilidad

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 27334

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad.PCT/06-49473

alta, tal como se señala en el anexo 6.5 presentado en respuesta al oficio 18383... Las tabletas A y B presentan velocidades de liberación similares in vitro pero biodisponibilidades distintas”, frente a lo cual es del caso precisar que el ejemplo 5 de la presente solicitud presenta datos de desintegración y liberación del principio activo desde las tabletas A y B, pero no presenta datos de solubilidad. Es de esperarse que al contener el principio activo hidrofílico la tableta B presente una mejor biodisponibilidad, ya que el proceso de hidrofiliación aumenta la solubilidad del rivaroxaban, mientras que en la tableta A el principio activo es menos soluble (porque no está hidrofílico) y por lo tanto es menos biodisponible.

Se menciona que “El documento D3 no proporciona enseñanza o sugerencia alguna que sea crucial para resolver el problema relacionado con que el rivaroxaban se encuentra presente en su forma hidrofílica”

Sobre este punto, se tiene que el análisis de nivel inventivo realizado a la presente solicitud se basa en las enseñanzas que en conjunto revelan los documentos D1, D3 y el conocimiento de una persona de nivel medio versada en la materia y no de las enseñanzas del documento D3 en forma aislada como se indicó anteriormente.

El documento D3 enseña el compuesto 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil]-2-tiofencarboxamida (rivaroxaban) y sugiere composiciones para su administración por vía oral en forma de tabletas o en forma de gránulos (Fl. 150), el documento D1 enseña un proceso de granulación húmeda para elaborar tabletas que contienen derivados de oxazolidinona (Fl. 83, párr.1) en alta concentración para lograr niveles altos del activo en sangre (Fl. 84, Párr. 7) y una persona de nivel medio versada en la materia conoce³ que un método para incrementar la solubilidad de fármaco hidrófobos es mediante la creación de una superficie hidrófila tras 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 (divulgado en D3) 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 teniendo en cuenta que a pesar que el rivaroxaban presente una solubilidad menor a la del linezolid, la solubilidad del rivaroxaban puede ser mejorada usando la técnica de hidrofiliación.

Sostiene la recurrente que “Los diferentes efectos de partición de la tinta en el ensayo de tableteo directo vs granulación húmeda son explicados por las diferencias en el comportamiento del aglutinante en estos procesos. La mezcla íntima del tinte y el ingrediente activo que permite envolver las partículas del

3 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.
Página 9 de 11

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 27334

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad.PCT/06-49473

ingrediente activo con el aglutinante se logra con la granulación húmeda pero no por la mera mezcla de estos componentes en el tableteo directo. Por lo tanto, es claro que el envoltimiento del ingrediente activo permite la humectabilidad deseada de las partículas del ingrediente activo, es decir el efecto de hidrofiliación del ingrediente activo...el problema de proveer una composición con una liberación in vitro aceptable sería resuelto con la fabricación de tabletas de rivaroxaban sin granulación previa. Tal como demuestran las tabletas A y B de la descripción, se provee una liberación in vitro similar. La tableta es obtenida de manera directa, pero el rivaroxaban no está presente en forma hidrofiliada y es precisamente esta forma una característica técnica de la invención, la cual contribuye a resolver el problema que muestran los resultados de las tabletas A y B. La biodisponibilidad de la tableta B es incrementada en un 35%".

Se aclara a la solicitante que el efecto logrado al incluir el tinte en las tabletas A y B es esperado y no resulta sorprendente, porque ya se conocía previamente⁴ que el proceso de hidrofiliación se debe realizar mezclando el fármaco con una solución del excipiente hidrofílico y no con el excipiente en estado sólido, en razón a que el proceso de hidrofiliación lo que busca es crear una superficie hidrófila sobre las partículas del fármaco por la distribución mecánica del material hidrofílico sobre la superficie hidrofóbica, de tal manera que se creen capilares hidrofílicos que permitan la rápida penetración del fluido de disolución.

Dicho proceso ya se conocía en el estado de la técnica, al igual que su efecto de incremento de la solubilidad de principios activos hidrofóbicos por lo tanto los resultados sobre la biodisponibilidad no resultan sorprendentes. Por su parte es importante establecer que los resultados de liberación in vitro que señala la recurrente corresponden a pruebas de desintegración y liberación, más no se presentan pruebas de disolución, porque claramente el fármaco hidrofiliado es más soluble que el fármaco sin hidrofiliar y por lo tanto la composición que comprende el fármaco hidrofiliado será más biodisponible.

En cuanto a la manifestación referida a que se han concedido patentes equivalentes a esta solicitud por parte de las oficinas de patentes de Europa, China y Australia, se aclara que esta entidad respeta los criterios de las oficinas mencionadas, pero conserva su independencia en los criterios de examen. La concesión de una solicitud en un país no determina la concesión automática en otro, aún más atendiendo al principio de territorialidad de la ley, el cual expresa que los derechos de propiedad industrial se circunscriben al entorno geográfico en

4 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. FI. 272.
Página 10 de 11

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 27334

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad.PCT/06-49473

el que se concedieron, gozando de autonomía cada país para efectos del examen de patentabilidad.

Como se ha explicado, la evaluación realizada a la presente solicitud se hizo frente a los documentos del estado de la técnica relacionados en el examen de fondo, los cuales demostraron la falta de nivel inventivo de la misma, por lo tanto, no se halla mérito para revocar la decisión impugnada.

RESUELVE:

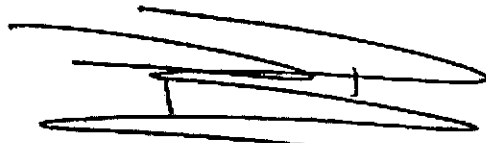
ARTÍCULO PRIMERO: Confirmar la decisión contenida en la Resolución N° 36597 del 15 de junio de 2012, por medio de la cual se denegó una patente de invención.

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a la sociedad Bayer Schering Pharma AG, entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella no procede recurso alguno, por encontrarse agotada la vía gubernativa.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá, D.C., a los 10 May 2013

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctora
LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ
cavelier@cavelier.com

Elaboró: Carlos Daniel Lemus Giraldo ✓
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez ✓
Aprobó: Jose Luis Londoño Fernandez ✓