

CAVELIER

ABOGADOS

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

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 700 4814
Fax in U.S.A.: (1-305) 675 7743

Señor Superintendente
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMER

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-049473- -00017-0000

Fecha: 2012-07-26 17:02:45 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 16

Trámite : 011

Evento : 378

Actuación : 412

Referencia : Expediente No. 06.049.473
Asunto : Solicitud de patente para: **PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCIÓN DE UNA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA SÓLIDA DE ADMINISTRACIÓN ORAL**
Solicitante : BAYER SCHERING PHARMA AG
Fecha solicitud : 23 de mayo de 2006

I. RECURSO VÍA GUBERNATIVA

Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad **BAYER SCHERING PHARMA AG** solicitante de la patente de la referencia, por el presente escrito atentamente manifiesto a usted que debidamente notificada de la Resolución No. **36597** del 15 de junio de 2012, interpongo en su contra el recurso de **REPOSICIÓN**, para que sea revocada en consecuencia se conceda el privilegio de patente de invención para "**PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCIÓN DE UNA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA SÓLIDA DE ADMINISTRACIÓN ORAL**" a favor de **BAYER SCHERING PHARMA AG**.



II. OPORTUNIDAD DE LA IMPUGNACIÓN

La Resolución No. **36597** del 15 de junio de 2012, fue notificada mediante edicto No. **18087** desfijado el dieciocho (18) de julio de dos mil doce (2012), por lo que el término para interponer el recurso de reposición vence el veintiséis (26) de julio de dos mil doce (2012). En consecuencia, me encuentro dentro de la oportunidad legal.

III. LA DECISIÓN RECURRIDA

3.1 Mediante la Resolución objeto de la presente impugnación, el Superintendente de Industria y Comercio decidió:

3.1.1 Negar el privilegio de patente para la invención **"PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCIÓN DE UNA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA SÓLIDA DE ADMINISTRACIÓN ORAL"**

3.2 En la parte motiva de la providencia, se mencionaron los siguientes fundamentos:

3.2.1 "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, P183) 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-us12 Fl.89; párrafos 43-45, Fl.86).

3.2.2 "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)

3.2.3 "D3 divulga una composición farmacéutica para la administración oral de derivados 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, Pl.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.

3.2.4 "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-morfolinil)-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 hidrofiliación.

3.2.5 "Por lo tanto, el problema la 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],3-oxazolidin-5-il)-metil)-2-tiofencarboxamida (rivaroxavan) con una biodisponibilidad mejorada a partir de lo divulgado en el estado de la técnica?.

3.2.6 "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],3-oxazolidin-5-il)-metil)-2-tiofencarboxamida hidrofiliada 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, PI.150). Asimismo, con el fin de mejorar su biodisponibilidad se realizaría una hidrofiliación 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 mecánicamente sobre la superficie hidrófoba. 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 (FI. 272). Igualmente, los estudios han demostrado que el proceso de granulación en general incrementa la velocidad de disolución de las drogas poco solubles (FI.175, pág. 873, columna derecha).

3.2.7 "Por otra parte, se considera que los datos de liberación in vitro presentados por el solicitante (FI. 34) no son sorprendentes, ya que de acuerdo con los conocimientos comunes 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.

- 3.2.8 “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 hidrofílica 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 hidrofílicación y la granulación, tal y como se indicó en el análisis de nivel inventivo.



IV. OBJETO DEL RECURSO

De acuerdo con los argumentos que expongo a continuación, solicito atentamente a su Despacho lo siguiente:

1. Revocar la Resolución No. **36597** del 15 de junio de 2012.
2. Conceder el privilegio de patente de invención para para que sea revocada y en consecuencia se conceda el privilegio de patente de invención para **“PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCIÓN DE UNA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA SÓLIDA DE ADMINISTRACIÓN ORAL”** a favor de **BAYER SCHERING PHARMA AG**.



V. FUNDAMENTOS DEL RECURSO

Respetuosamente me permito disentir de lo expuesto por ese Despacho en la Resolución objeto del presente recurso. En particular, nos encontramos en desacuerdo con el análisis de patentabilidad realizado por el Examinador y consideramos que la presente solicitud sí cumple con el requisito de nivel inventivo tal como se demostrará a continuación.

5.1 La presente solicitud sí tiene nivel inventivo

Así entonces, el artículo 18 de la Decisión 486 señala lo siguiente:

Artículo 18.- 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.

Consecuentemente, una invención se considerará inventiva si la misma no hubiese resultado obvia a partir del arte previo, para una persona del oficio normalmente versada en la materia. Esto a su vez implica que el Examinador a cargo de esta evaluación debe colocarse en el momento exacto en el que el inventor buscaba resolver el problema técnico contemplado en la solicitud y para el cual poseía la literatura y el conocimiento disponibles en dicho momento.

Siguiendo entonces los lineamientos de la Jurisprudencia aplicable al análisis del nivel inventivo de una solicitud de patente, se considera que una anterioridad o una combinación de dos anterioridades puede afectar dicho requerimiento de patentabilidad, si una persona medianamente versada en la materia encuentra enseñanzas o sugerencias claras que, a partir de un conocimiento medio en dicho campo, le permitan llegar de manera obvia a la invención reivindicada. Adicionalmente se considera que una mejora sustancial, un efecto inesperado o una ventaja con respecto al arte previo es un indicio de nivel inventivo, por cuanto apoya un salto tecnológico en la regla técnica.

Respecto a lo anterior, el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina ha expuesto la Interpretación Prejudicial del proceso 13-IP-2010:

"En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no es consecuencia clara y directa de dicho estado".

[señalado fuera del texto]

Así, respetuosamente manifestamos nuestro desacuerdo con el análisis llevado a cabo por el Examinador y con las conclusiones del mismo y solicitamos atentamente la reconsideración de las razones por las cuales se decidió negar la patente, con base en la siguiente información:

CAVELIER

ABOGADOS

La presente invención provee una composición farmacéutica sólida para administración oral que comprende el compuesto 5-cloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)-metil)-2-tiofencarboxamida (rivaroxaban), así como un proceso para la producción de esta composición farmacéutica.

Dicha composición farmacéutica, como demuestra la descripción, conlleva a la biodisponibilidad mejorada del rivaroxaban.

El problema técnico de la invención se resolvió por medio de una composición para administración oral que contiene rivaroxaban en forma hidrofílica. Esta composición farmacéutica es producida por granulación húmeda.

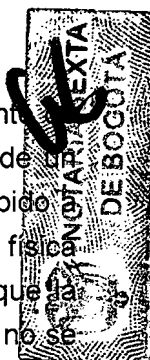
La granulación húmeda consiste en un tratamiento especial de la superficie del compuesto activo (rivaroxaban) y el cual permite un comportamiento de absorción mejorado. De modo que el problema técnico objetivo en el cual se basa la presente invención consiste en proporcionar una composición farmacéutica de rivaroxaban con biodisponibilidad mejorada y no solamente una composición con propiedades de liberación in vitro aceptables.

Ahora bien, tal como se describe en la descripción de la presente solicitud, la forma hidrofílica del rivaroxaban se obtiene a partir de un tratamiento especial de la superficie del compuesto activo (I) (rivaroxaban) por medio de granulación húmeda.

Debido a que la hidrofílicación de un ingrediente activo requiere de un tratamiento de la superficie de las partículas del ingrediente activo, es claro que la sola mezcla física de un ingrediente activo con un surfactante o un polímero no logra este efecto. Lo anterior, debido a que las propiedades de la superficie del ingrediente activo no son alteradas por la mezcla física del mismo con un surfactante o un polímero. Esto es evidente, a partir del hecho de que la velocidad de disolución de un ingrediente activo mezclado físicamente con un excipiente no se ve mejorada en comparación con el estado original.

D1 se refiere a otros ingredientes activos formulados en forma hidrofílica y cristalina por medio de granulación húmeda y los cuales son convertidos en una formulación farmacéutica con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).

El Examinador afirma que 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



hidrofilizada 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, Pl.150). Asimismo, con el fin de mejorar su biodisponibilidad se realizaría una hidrofilización 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.

Sin embargo, como se demostrará a continuación, una persona versada en la materia ubicándose en el momento histórico que se presentó la solicitud de interés, no habría derivado el presente invento a partir de la combinación las referencias citadas.

En primer lugar, el análisis del Examinador no sigue la evaluación del problema solución, tal como define el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, a saber (Ver Interpretación Prejudicial del proceso 36-IP-2010):

"Para determinar si el objeto de la reivindicación resulta obvio o se deriva de manera evidente del estado de la técnica se recurre, siempre que sea posible, al método problema-solución.

Para ello deben cumplirse las siguientes etapas:

- *identificación del estado de la técnica más cercano:*
- *identificación de las características técnicas de la invención que son diferentes con respecto a la anterioridad; y*
- *definición del problema técnico a solucionar sobre la base del estado de la técnica más cercano.*

La pregunta es ¿qué problema resuelven las diferencias técnicas entre la invención y el estado de la técnica más cercano?

Dichas diferencias, en términos de características técnicas, entre la invención y el estado de la técnica más cercano representan la solución al problema técnico en cuestión.

Se debe definir el problema sin incluir elementos de la solución, porque entonces la solución sería evidente.

Respecto a lo anterior y en vista del análisis llevado a cabo por el Examinador de la presente solicitud, se puede observar lo siguiente:

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

De otro lado, se pone a consideración del Examinador la siguiente información y se solicita atentamente responder a cada uno de los argumentos acá manifestados en caso de que no se consideren suficientes para desvirtuar la objeción por falta de nivel inventivo:

Una persona versada en la materia no tendría en cuenta las enseñanzas de D1 como guía para formular el rivaroxaban.

El Examinador afirma que debido a que D1 se refiere a la formulación de agentes de oxazolidinonas, una persona versada en la materia que busca formular rivaroxaban el cual es un agente de oxazolidinona, tendría en cuenta las enseñanzas de D1. Sin embargo, es importante resaltar la diferencia significativa entre las solubilidades del compuesto linezolid, que es el compuesto empleado en los ejemplos de D1 y el rivaroxaban.

Para una persona versada en el diseño de formas de dosificación farmacéuticas, las mayores consideraciones en el diseño de las mismas NO incluye similitudes en la estructura química. Por ejemplo, el texto "Pharmaceutics, The Science of Dosage Form Design" (presentado en respuesta al oficio 18383) menciona que las mayores consideraciones a este respecto son las siguientes:

- "1. Las propiedades fisicoquímicas de la droga.*
- 2. Consideraciones biofarmacéuticas, tales como la vía de administración de una forma de dosificación afecta a la velocidad y el grado de absorción de drogas en el cuerpo, y*
- 3. Consideraciones terapéuticas del estado de la enfermedad a tratar, que a su vez deciden el tipo de forma de dosificación más adecuado, posibles rutas de administración y la duración más adecuada y frecuencia de dosis para la droga en cuestión".*

Michael E. Aulton (editor), publicó con Elsevier Ltd (2002), textos (anexados en respuesta al oficio 18383) en los cuales se proporciona una tabla que lista las propiedades de sustancias medicamentosas importantes en el diseño de formas de dosificación. propiedades no incluyen la estructura química. Las propiedades son:

- el tamaño de partícula, con el área de superficie
- solubilidad
- disolución
- coeficiente de partición
- constante de ionización
- propiedades de cristales, incluyendo polimorfismo
- estabilidad y organoléptica

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"* (Ver página 6).

Igualmente, existen otros autores que recalcan la importancia de las propiedades fisicoquímicas y no la estructura química en la formulación de medicamentos. La FDA propone un sistema de clasificación de biofarmacéuticos ("BCS") como una directriz regulatoria de biodisponibilidad-bioequivalencia, que reconoce que la disolución de la droga y la permeabilidad gastrointestinal son los parámetros fundamentales al controlar la velocidad y extensión de la absorción de la droga (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 biofarmaceutica" (BCS) de la FDA, presentados en respuesta al oficio 18383). De acuerdo con el BCS, las drogas se ubican en una de cuatro clases con base en propiedades fisicoquímicas: clase 1: solubilidad alta, permeabilidad alta; clase 2: solubilidad baja, permeabilidad alta; clase 3: solubilidad alta, permeabilidad baja; y clase 4: solubilidad baja, permeabilidad baja.

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 un parte del núcleo de la estructura similar pero que tiene una diferencia significativa en la solubilidad, tal como en el caso con linezolid y rivaroxaban.

De modo que, una persona versada en la materia buscando formular rivaroxaban tendría en cuenta la solubilidad:

El rivaroxaban es poco soluble en agua, teniendo una solubilidad de únicamente 7 mg/l.

En contraste, el linezolid (revelado en D1), tiene una solubilidad mucho mayor en agua que el rivaroxaban. El linezolid tiene una solubilidad de 3000 mg/l y por tanto es 400 veces más soluble que el rivaroxaban.

Asimismo, esta diferencia significativa en solubilidad se ve reflejada en que el linezolid se clasifique en la Farmacopea Británica del 2009 como "*ligeramente soluble*" mientras que el rivaroxaban se caracteriza como "*prácticamente insoluble*".

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

CAVELIER

ABOGADOS

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

De otro lado, el Examinador señala que D1 esta relacionado con derivados de oxazolidinonas. En efecto, D1 menciona en el resumen de la solicitud que la tableta contiene "oxazolidinona antibacterial" (col 1, líneas 27-31). Sin embargo, D1 no proporciona ninguna enseñanza directa de oxazolidinonas diferentes a aquellas formulaciones sugeridas para linezolid. De hecho, D1 no proporciona datos que demuestren el efecto de las formulaciones allí descritas y que las mismas son efectivas para la actividad reivindicada (no se presenta ningún dato de biodisponibilidad para las formulaciones).

Además, D1 establece que existe la necesidad de una formulación en forma de tableta que permita una carga alta del fármaco con niveles de sangre similares a la administración IV (col.1, líneas 24 a 35), mas 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 secador 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 55-57 se refiere a la etapa de granulación, mas sin embargo, se mencionada que la granulación se lleva a cabo con un mezclador de alta cizalladura en lugar de un lecho fluidizado.

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 hidrofilizados. En la tableta A el ingrediente activo no es hidrofilizado. 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 a lugar a un ingrediente activo hidrofilizado. La tableta B es obtenida por granulación de lecho fluidizado y esta tableta contiene un ingrediente activo hidrofilizado.

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 hidrofílica. Por lo tanto, la composición de la presente invención tiene la ventaja técnica que presenta una biodisponibilidad mejorada.

La forma hidrofílica del Rivaroxaban no se podría derivar de manera obvia u evidente a partir de D3 por cuanto, en dicho documento no se enseña o sugiere que el ingrediente activo en su forma hidrofílica se proporcionaría una dosificación sólida con biodisponibilidad mejorada. De la misma forma, el conocimiento general en el campo de interés alejaría a emplear granulación húmeda de un ingrediente activo en el cual se busca mejorar su biodisponibilidad.

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 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. Como prueba de lo anterior, se presentó en respuesta al oficio 18383, documentos de Liebermann que demuestran lo anterior. En dichos textos, en la página 150 del anexo 6.3 se 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 asimismo, en el anexo 6.4, en la página 202 aparece bajo el título de disolución que *"la disolución de los gránulos de la droga puede ser un problema"*. En el anexo 6.5, se menciona de forma general la producción de formulaciones farmacéuticas. Además de la granulación en húmedo, otros métodos de formulación son descritos, tales como granulación en seco, compactación directa, etc. De modo que, la granulación húmeda corresponde a uno de varios métodos usados en la tecnología farmacéutica y en dicho documento, no se hace un énfasis especial en el proceso de granulación en húmedo como particularmente adecuado. De hecho, en la página 115 de este anexo se menciona que *"la mayor desventaja de la granulación en húmedo es el costo. Es un proceso costoso debido a la mano de obra, tiempo, equipos, energía, y espacio requeridos"*.



CAVELIER

ABOGADOS

En el desarrollo de composiciones, una persona versada en la materia no comenzaría a emplear el método más caro y laborioso. Incluso, si el proceso de granulación húmeda proporcionara velocidades mejoradas de disolución: *"La velocidad de disolución de una droga hidrofóbica puede mejorarse con la elección correcta de solvente y aglutinante"* (ver página 115, líneas 1 y 2 del anexo 6.5). En efecto, una persona versada en la materia no se vería motivada a usar rivaroxaban en forma hidrofílica en la búsqueda de una composición farmacéutica de rivaroxaban con biodisponibilidad alta, ya que esto implica sin duda un riesgo de fracaso".

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).

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 deriva de manera obvia u evidente de las enseñanzas de dicho documento.

Adicionalmente, en respuesta al oficio 18386 se presentó un resultado experimental de una prueba sencilla realizada para ilustrar el proceso de la hidrofílica. Con este propósito en el ensayo se siguieron las instrucciones del ejemplo 5 de la presente solicitud para preparar tabletas que contenían rivaroxaban bien sea por tableteo directo sin granulación (tableta A) o lecho fluidizado (tableta B). En adición a los componentes especificados en la solicitud, cada una de las formulaciones contenía un tinte de color verde brillante incluido en la mezcla física del polvo y en el granulado líquido respectivamente. Una imagen de las dos tabletas obtenidas se anexó en respuesta al oficio 18383.

A partir de la comparación visual de ambas tabletas se puede observar que ha sucedido lo siguiente: (i) La tableta A presenta un color ligeramente gris con inclusiones irregulares de color y (ii) la tableta B, en contraste, presenta un color pálido uniforme azul/turquesa. La granulación húmeda de la tableta B ha tenido el efecto que el tinte se haya

CAVELIER

ABOGADOS

dividido adecuadamente y se ubique en la superficie de las partículas del ingrediente activo. No obstante, en el caso del tableteo directo, una proporción significativa del tinte es dividida y por lo tanto no se observa en la superficie de la tableta. La tableta tiene un color grisáceo no uniforme.

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 envolvimiento del ingrediente activo permite la humectabilidad deseada de las partículas del ingrediente activo, es decir el efecto de hidrofiliación del ingrediente activo.

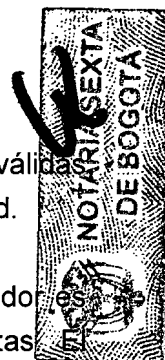
Así entonces, el problema de proveer una composición con una liberación *in vitro* aceptable sería resuelto con la fabricación de tabletas de rivaroxavan sin granulación previa. Tal como demuestran las tabletas A y B de la descripción, se provee una liberación *in vitro* similar. La tableta es obtenida de manera directa, pero el rivaroxavan 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%.

Conclusión

El documento D1, el documento D3 o su combinación, no resultan anterioridades válidas capaces de afectar el nivel inventivo de la formulación reivindicada en la presente solicitud.

Particularmente, a partir del estudio de patentabilidad formulado por el Examinador, es posible establecer que las conclusiones respecto al documento D1 no son correctas. El documento D1 no menciona un proceso de granulación húmeda para producir tabletas. En D1, lo que conlleva un lecho fluidizado es el proceso de secado de la mezcla, lo cual es señalado como el paso d) por el Examinador, pero no la producción. Ningún otro paso del proceso hace referencia a un lecho fluidizado. Además, las estructuras químicas del documento D1 y la presente invención no pueden compararse debido a sus diferencias entre las propiedades fisicoquímicas.

De otro lado, el documento D3 no sugiere la preparación de una tableta por granulación húmeda. El tableteo directo sin granulación (ejemplos comparativos de las tabletas A y B de la presente solicitud) sería la forma más sencilla de preparar una tableta. Las tabletas A y B



muestran velocidades de liberación *in vitro* similares, pero diferente biodisponibilidad. Por consiguiente, no era predecible para una persona medianamente versada en la materia que tabletas con velocidades de velocidad similares pudieran tener biodisponibilidades diferentes. Así, la tableta de la presente invención, preparada por granulación húmeda, goza de nivel inventivo.

Los documentos D1 y D3 tienen tantas diferencias con respecto a la presente invención que una persona medianamente versada en la materia al combinarlos, no podría predecir que una tableta que comprende rivaroxavan preparado con granulación húmeda tiene muy buena biodisponibilidad.

Por lo tanto, consideramos que el Examinador está pasando por alto el hecho de que el inventor en el momento de solucionar el problema técnico de la solicitud tuvo que emplear habilidad inventiva, pues la presente invención no resulta de la mera extrapolación de las enseñanzas del arte previo, como se afirma. Se está desconociendo el mérito investigativo empleado y que está aportando una ventaja al arte previo.

Dicho mérito investigativo ha sido reconocido por otras oficinas de patentes del mundo, las cuales han otorgado patentes para invenciones equivalentes. Tal es el caso de Europa, patente No. EP1689370 (B1), China, patente No. CN1886120 (B) y Australia, patente No. AU2004305226 (B2).

Por todo lo anterior, consideramos que la presente solicitud cumple a cabalidad con los requerimientos de patentabilidad exigidos por la legislación actual, por lo que atentamente solicitamos en consideración lo siguiente:

VI. PETICIÓN

Por todo lo anterior, solicito a ese Despacho lo siguiente:

6.1 Que al considerar las razones precedentes se revoque la decisión contenida en la Resolución No. **36597** del 15 de junio de 2012, en cuanto resuelve negar el privilegio de patente de invención.

6.2 Que se otorgue el privilegio de patente de invención para: **"PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCIÓN DE UNA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA SÓLIDA DE ADMINISTRACIÓN ORAL"** a favor de **BAYER SCHERING PHARMA AG**.



VII. NOMBRE Y DIRECCIÓN

El nombre y la dirección del solicitante recurrente son los siguientes:

BAYER SCHERING PHARMA AG.

Muellerstrasse 178,
13353 Berlín,
Alemania

VIII. NOTIFICACIONES

Atentamente manifiesto a usted que recibiré notificaciones en la Secretaria de su Despacho o en mi oficina de abogada situada en la Carrera 4ª. No. 72-35, piso 4°, de esta ciudad de Bogotá, D.C.



Señor Superintendente,

Luiz Clemencia de Paez
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C.35.456.344 de Usaquén
T.P.A. No 23.555



COLO-15846-845-014-9
COLO-14033-841-024-8
JMS\JMS\ID-222234\WPC15846
No. M-2012-222234\JMS

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACIÓN PERSONAL 26 JUL 2012

Bogotá, D.C.
Ante mí AMPARO QUINTERO ARTURO,
NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE
BOGOTÁ, D.C.
Cámara de (era(n))

Quien(es) exhibió(eron) la(s) C.C.

Y declaro(amos) que la(s) firma(s) que se hizo(n)
en el presente documento es(son) la(s) cuyo(s) y
que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta diligencia.

Luz Clemencia Solórzano
TP #23555 CSJ

