

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

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

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

Señora Directora
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-124417- -00002-0000

Fecha: 2010-12-28 18:08:45 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 10

Referencia : Expediente No. 10.124.417
Asunto : Solicitud de Patente para **FÁRMACO ANTIÚLCERA ESTABLE SUPERIOR EN LA CAPACIDAD DE ABSORCIÓN**
Solicitante : **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**
Clase : A61K 031/4439, A61P 001/004, C07D 401/012
Fecha de Solicitud : 7 de Octubre de 2010

1. Yo, Luz Clemencia de PÁEZ, obrando como apoderada de la sociedad solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al Oficio No. **14092**, notificado por fijación en lista del 29 de octubre de 2010.

2. Mediante el Oficio No. **14092** se puso en conocimiento del solicitante el resultado del examen de forma realizado por ese Despacho, requiriéndole para completar el siguiente requisito:

2.1. **Nuevo título:** De acuerdo con el resultado del primer examen de forma se requiere presentar nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud. Por lo tanto, solicito que el título de la patente sea modificado por:

"FÁRMACO ANTIÚLCERA ESTABLE SUPERIOR EN LA CAPACIDAD DE ABSORCIÓN".

Para efectos de la modificación del título, acompaño con este escrito el correspondiente Formulario Único de Modificaciones y Correcciones.

CAVELIER

ABOGADOS

3. Así mismo presento las páginas 2, 3, 23, 28, 31 y 32 de la Descripción en español en las cuales se han realizado correcciones de errores tipográficos de la siguiente forma:

- En las páginas 2, 3, 31 y 32 se ha reemplazado ESOFAGITIS EROSIVA por **ESOFAGITIS POR REFLUJO**.
- En las páginas 23 y 28 se ha reemplazado la palabra CRISTALES por la palabra **"AMORFOS"**.

Por lo anterior solicito que estas correcciones sean tenidas en cuenta al momento de realizar el estudio de patentabilidad de la presente solicitud de patente.

4. Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, atentamente solicito que se continúe su tramitación.

Señora Directora,

Luiz Clemencia de Paéz
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén

T.P.A. 23.555

COLO-14656-841-064-2
ASG\SCT\ID-184612\WPC14656
No. M-2010-184612\ASG

11



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1

SOLICITUD DE:

☒ Corrección de Error Material☐ Modificación a una solicitud

2

SOLICITANTE

Nombre: **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**
Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Japón.

Dirección: 1-1, Doshomachi 4-chome,
Chuo-ku, Osaka shi,
Osaka 541-0045
Japón

Domicilio: Osaka,
Japón

Teléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70
E-mail: clientes@cavelier.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Número: _____

3

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: **LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ**
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____
Número 35.456.344 T. P. 23.555

4

Número de expediente: 10.124.417

5

Descripción de la corrección o modificación solicitada:

Presento las páginas 2, 3, 23, 28, 31 y 32 del texto en español de la solicitud presentada inicialmente las cuales contienen correcciones de errores tipográficos en los cuales se reemplazo "ESOFAGITIS EROSIVA" por "**ESOFAGITIS POR REFLUJO**" en las páginas 2, 3, 31 y 32 y la palabra CRISTALES se reemplazo por la palabra "**AMORFOS**", en las páginas 23 y 28. Por lo tanto solicito tener en cuenta estos cambios al momento de realizar el estudio de patentabilidad de la presente solicitud de patente. Así mismo informo a Su Despacho que el título de esta solicitud ha sido modificado por el siguiente: "**FÁRMACO ANTIÚLCERA ESTABLE SUPERIOR EN LA CAPACIDAD DE ABSORCIÓN**".

6

Comprobante de pago No. _____ Fecha: _____

7

Anexos

- ☐ Comprobante de pago de la tasa por \$114.000, por concepto de modificaciones.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

8

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

FIRMA: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P.A. 23.555

ASA

procesos de cristalización general. Con base en tales hallazgos, han completado la presente invención.

[0006] Por consiguiente, la presente invención hace referencia a:

(1) un cristal de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol donde el patrón de análisis de difracción de rayos X de polvo tiene picos característicos en espacios interplanos (d) de $10,06 \pm 0,2$, $8,70 \pm 0,2$, $6,57 \pm 0,2$, $5,59 \pm 0,2$ y $4,00 \pm 0,2$ Angstrom,

[0007] (2) un agente farmacéutico que comprende el cristal del apartado (1) mencionado con anterioridad,

[0008] (3) el agente farmacéutico del apartado (2) mencionado con anterioridad, que es un agente para la profilaxis o tratamiento de úlcera péptica, síndrome de Zollinger-Ellison, gastritis, esofagitis por reflujo, enfermedad sintomática del reflujo gastroesofageal (GERD Sintomática), esófago de Barrett, dispepsia funcional, cáncer gástrico, linfoma MALT del estómago, úlcera causada por un agente antiinflamatorio no esteroide, o hiperacidez o úlcera causada por estrés postoperatorio; o un inhibidor de una hemorragia gastrointestinal superior causada por una úlcera péptica, úlcera por estrés agudo, gastritis hemorrágica o estrés invasivo,

[0009] (4) Un método para tratar o prevenir úlcera péptica, síndrome de Zollinger-Ellison, gastritis, esofagitis por reflujo, enfermedad sintomática del reflujo gastroesofageal (GERD Sintomática), esófago de Barrett, dispepsia funcional, cáncer gástrico, linfoma MALT del estómago, úlcera causada por un agente antiinflamatorio no esteroide, o hiperacidez o úlcera causada por estrés postoperatorio; o un método para inhibir una hemorragia gastrointestinal superior causada por una úlcera péptica, úlcera por estrés agudo, gastritis hemorrágica o estrés invasivo, que comprende administrar una cantidad efectiva del cristal del apartado (1) mencionado con anterioridad a un mamífero,

[0010] (5) uso del cristal del apartado (1) mencionado

114

con anterioridad para la producción de un agente para la profilaxis o tratamiento de úlcera péptica, síndrome de Zollinger-Ellison, gastritis, esofagitis por reflujo, enfermedad sintomática del reflujo gastroesofageal (GERD Sintomática), esófago de Barrett, dispepsia funcional, cáncer gástrico, linfoma MALT del estómago, úlcera causada por un agente antiinflamatorio no esteroide, o hiperacidez o úlcera causada por estrés postoperatorio; o un inhibidor de una hemorragia gastrointestinal superior causada por una úlcera péptica, úlcera por estrés agudo, gastritis hemorrágica o estrés invasivo,

[0011] (6) un método de producción de un cristal de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol, que comprende calentar (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol amorfo o un cristal de solvato de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol a no menos que aproximadamente 71°C, y similares.

[0012] Dado que el cristal de la presente invención tiene una actividad antiúlcera superior, una acción inhibitoria de la secreción de ácido gástrico, una acción protectora de la mucosa, una actividad anti-*Helicobacter pylori* y similares, así como baja toxicidad, es útil como un producto farmacéutico. Más aún, dado que el cristal de la presente invención tiene alta estabilidad y solubilidad, cuando se administra en forma oral, logra una capacidad de absorción superior y una rápida expresión de acción, en comparación con racematos y cristales de isómeros ópticos conocidos. Además, cuando se administra el cristal de la presente invención, muestra mayores Cmax y AUC en comparación con los racematos, y muestra una duración extendida de la acción dado que se torna más probable que resista al metabolismo a causa del aumento de la relación de unión a proteína y similares. Por lo tanto, el cristal es útil como un producto farmacéutico con una dosis menor y menos efectos colaterales. Más aún, el cristal de la

solución de acetona durante 10 minutos, y se agregó agua municipal (1039 ml) gota a gota durante 21 minutos. Luego de agitación a temperatura ambiente, los cristales se recolectaron por filtración y se lavaron con acetona/agua municipal (1/5, 198 ml), y luego con agua municipal (198 ml X 2) para dar cristales blancos amarillentos pálidos (144,8 g) de hidrato 1,5 de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]bencimidazol. Los cristales (20 g) se secaron a presión reducida a temperatura ambiente para dar cristales blancos amarillentos pálidos (14,2 g) de hidrato 0,5 de (R)-2-[[[3-Metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]bencimidazol.

[0097] **Ejemplo de referencia 4**

Preparación de (R)-2-[[[3-Metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]bencimidazol amorfo

[0098] Se disolvió (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]bencimidazol (26 g) en acetona (120 ml). La solución obtenida se agregó gota a gota a una mezcla de acetona (35 ml) y agua purificada (175 ml) durante 9 minutos. Luego, se agregó agua purificada (221 ml) gota a gota durante 5 minutos. La mezcla obtenida se enfrió de 0°C a 10°C, y se agitó durante aproximadamente 1,5 horas. Los cristales se recolectaron por filtración y se lavaron con acetona/agua purificada (1/5, 60 ml) enfriada de 0°C a 10°C, y luego con agua purificada (60 ml X 2) (cristales blancos amarillentos pálidos, 50,9 g). Los cristales obtenidos (23,3 g) se secaron a presión reducida a 65°C durante aproximadamente 9,5 horas para dar (R)-2-[[[3-Metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]bencimidazol amorfo (amorfos pálidos blancos amarillentos, 11,5 g).

[0099] **Ejemplo de referencia 5**

Preparación de hidrato 1,5 de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]bencimidazol

[0100] Bajo una atmósfera de nitrógeno, se mezclaron 2-

116

[0104] **Ejemplo 4**

Los cristales húmedos (30,4 g) obtenidos en el Ejemplo de Referencia 3 se calentaron a una temperatura exterior de aproximadamente 80°C durante aproximadamente 1,5 horas para dar (R)-2-[[[3-Metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]bencimidazol (cristales marrones, 14,7 g).

contenido de agua: 0,19%

Tabla 4: datos de XRPD

2-θ(°)	d-valor (Å)	Intensidad relativa (%)	2-θ(°)	d-valor (Å)	Intensidad relativa (%)
8,840	9,9949	33	19,880	4,4624	51
8,980	9,8394	35	20,360	4,3582	78
10,300	8,5812	28	20,960	4,2348	58
13,540	6,5342	59	21,320	4,1641	60
15,440	5,7342	72	21,700	4,0920	56
15,600	5,6757	79	22,320	3,9798	87
15,960	5,5485	100	22,780	3,9004	80
16,620	5,3296	35	23,200	3,8308	41
16,820	5,2667	39	23,980	3,7079	78
17,320	5,1157	36	24,540	3,6245	42
17,720	5,0012	57	24,780	3,5900	40
18,480	4,7972	74	25,000	3,5589	37
19,060	4,6525	48	25,600	3,4768	58
19,380	4,5764	41	25,980	3,4268	45
19,600	4,5255	41	26,220	3,3960	37

[0105] **Ejemplo 5**

Los amorfos (1,27 g) obtenidos en el Ejemplo de Referencia 4 se calentaron a una temperatura exterior de aproximadamente 80°C durante aproximadamente 2 horas (cristales marrones claros, 1,24 g).

Reivindicaciones

1. Un cristal de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol caracterizado porque el patrón de análisis de difracción de rayos X de polvo tiene picos característicos en espacios interplanos (d) de $10,06 \pm 0,2$, $8,70 \pm 0,2$, $6,57 \pm 0,2$, $5,59 \pm 0,2$ y $4,00 \pm 0,2$ Angstrom.

2. Un agente farmacéutico caracterizado porque comprende el cristal de la reivindicación 1.

3. El agente farmacéutico de la reivindicación 2, caracterizado porque es un agente para la profilaxis o tratamiento de úlcera péptica, síndrome de Zollinger-Ellison, gastritis, esofagitis por reflujo, enfermedad sintomática del reflujo gastroesofageal (GERD Sintomática), esófago de Barrett, dispepsia funcional, cáncer gástrico, linfoma MALT del estómago, úlcera causada por un agente antiinflamatorio no esteroide, o hiperacidez o úlcera causada por estrés postoperatorio; o un inhibidor de una hemorragia gastrointestinal superior causada por una úlcera péptica, úlcera por estrés agudo, gastritis hemorrágica o estrés invasivo.

4. Un método para tratar o prevenir úlcera péptica, síndrome de Zollinger-Ellison, gastritis, esofagitis por reflujo, enfermedad sintomática del reflujo gastroesofageal (GERD Sintomática), esófago de Barrett, dispepsia funcional, cáncer gástrico, linfoma MALT del estómago, úlcera causada por un agente antiinflamatorio no esteroide, o hiperacidez o úlcera causada por estrés postoperatorio; o un método para inhibir una hemorragia gastrointestinal superior causada por una úlcera péptica, úlcera por estrés agudo, gastritis hemorrágica o estrés invasivo, caracterizado porque comprende administrar una cantidad efectiva del cristal de la reivindicación 1 a un mamífero.

5. Uso del cristal de la reivindicación 1 para la

producción de un agente para la profilaxis o tratamiento de úlcera péptica, síndrome de Zollinger-Ellison, gastritis, esofagitis por reflujo, enfermedad sintomática del reflujo gastroesofageal (GERD Sintomática), esófago de Barrett, dispepsia funcional, cáncer gástrico, linfoma MALT del estómago, úlcera causada por un agente antiinflamatorio no esteroide, o hiperacidez o úlcera causada por estrés postoperatorio; o un inhibidor de una hemorragia gastrointestinal superior causada por una úlcera péptica, úlcera por estrés agudo, gastritis hemorrágica o estrés invasivo.

6. Un método de producción de un cristal de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol, caracterizado porque comprende calentar (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol amorfo o un cristal de solvato de (R)-2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol a no menos que aproximadamente 71°C.

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA
Apoderado(a) y/o Representante de
TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

REFERENCIA	Radicación No.	10 124417
	Solicitud internacional	PCT/JP2009/054970
	Fecha inicio fase nacional	10/10/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	12981
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

28 ABR. 2011



JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

jfernand