

120

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-037182- -00004-0000

Fecha: 2008-02-18 16:10:02 Dep: 2020 NUECREACION
Fol: 11 PATENTEIII Lve: 379 FASENACIONALII
Fol: 444 RESPUESTAARQUEL Folios: 7

Ref: Expediente No. 03.037.182

Solicitud de patente de invención titulada:

“FORMAS DE SAL DE AMIDA DE ÁCIDO 3-(4-BROMO-2,6-DIFLUORO-BENCILOXI)-5-[4-PIRROLODIN-1-ILBUTIL) UREIDO] ISOTIAZOL-4-CARBOXILICO Y METODO DE PRODUCCIÓN.”

Solicitante: PFIZER PRODUCTS INC.

Nuestra Ref.: P2003/000052

RESPUESTA AL OFICIO No. 12582, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 374,

DE FECHA 05 DE OCTUBRE DE 2007.

(EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486:

1. En primer lugar y con el ánimo de brindar mayor claridad a la presente solicitud, me permito adjuntar un Capítulo Reivindicatorio Modificado que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado al momento de radicar la presente solicitud. En el Capítulo Reivindicatorio Modificado se incluyeron los picos representativos de los espectros XRD de las sales reivindicadas, los cuales se encuentran soportados en el Capítulo Descriptivo, en las páginas 15 a 16.

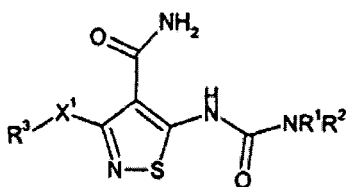
Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

121
2

2. a- El Examinador establece que las Reivindicaciones 15 y 16 se refieren a usos, por lo que no serían patentables.

b- Considero superada la anterior objeción, en tanto que las Reivindicaciones 15 y 16 fueron eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado.

5. a- El Examinador argumenta que la patente WO99/62890 (D1) afecta el nivel inventivo de la presente solicitud, puesto que D1 previamente divulgó compuestos de Fórmula (I)



y sus sales farmacéuticamente aceptables, así como sus profármacos, solvatos, composiciones que los contienen y métodos de tratamiento para desordenes proliferativos en mamíferos. Adicionalmente, el Examinador establece que las sales reivindicadas en la presente solicitud constituyen una mera selección de aquellas previamente sugeridas por D1 e incluso hace énfasis en que D1 presentó el clorhidrato y el mesilato del compuesto de interés indicando su utilidad en el tratamiento de enfermedades proliferativas. Por lo tanto, el Examinador concluye que la presente invención carece de nivel inventivo.

b- i) En primer lugar, deseo subrayar que el solicitante de la presente solicitud de patente reconoce la existencia de D1 y su cercanía con la invención desarrollada. De hecho, el Capítulo Descripción de la invención cita a D1 como arte previo relevante (ver página 1, líneas 20 a 25). Sin embargo, el Capítulo Descriptivo de la presente solicitud define claramente el aporte a la técnica de la presente invención y lo distingue de D1 (ver Capítulo Descriptivo, página 11).

ii) En particular, D1 reveló el clorhidrato y el mesilato de la amida del ácido 3-(4-bromo-2,6-difluorobenciloxi)-5-[3-(4-pirrolidin-1-ilbutil)ureído]isotiazol-4-carboxílico. Sin embargo, D1 no revela de manera específica las sales hidrobromuro, hemicitrato, acetato, p-tosilato, L-tartrato ó hemisuccinato reclamadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado, y mucho menos sugiere la existencia de las formas cristalinas específicas de las anteriores sales que se proporcionan en la presente invención, plenamente caracterizadas mediante su patrón de Difracción de Rayos X. Es más, D1 no provee información suficiente que le permitiese a una

122
5

persona versada en la materia predecir las ventajas técnicas que exhiben las sales y formas cristalinas de la presente invención.

ii) Es importante resaltar que las sales cristalinas de la presente invención despliegan una combinación de propiedades que las hacen particularmente ventajosas para su procesamiento y producción a gran escala en la industria farmacéutica, en comparación con la base libre, el clorhidrato y el mesilato divulgados en D1. En particular:

- Las sales reivindicadas son altamente cristalinas (es decir libres de la forma amorfa), lo cual produce resultados de dosis más reproducibles;
- Las sales hidrobromuro y hemisuccinato son higroscópicamente estables;
- La sal hidrobromuro tiene baja tendencia a formas mezclas viscosas durante el almacenamiento y por lo tanto provee un leve efecto sedante a bajas dosis;
- Las sales p-tosilato, L-tartrato y hemicitrato presentan cinética de disolución en agua satisfactoria, lo que las hace adecuadas para su empleo en la formulación de inyectables (el L-tartrato, y el hemicitrato presentan mejor cinética de disolución que la base libre o que el clorhidrato, divulgados en D1);
- Finalmente, el p-tosilato, L-tartrato y hemicitrato son menos higroscópicas que el mesilato (divulgado en D1), lo que las hace más estables al aire y pueden ser usadas sin riesgo de deliquesencia.

iii) De acuerdo con lo anterior, D1 no afecta la altura inventiva de la presente invención por cuanto no presenta sugerencia alguna que las sales hidrobromuro, hemicitrato, acetato, p-tosilato, L-tartrato ó hemisuccinato del compuesto de formula I puedan cristalizar en las forma específicas reclamadas, que se caracterizan mediante los patrones de XRD definidos en el Capítulo Reivindicatorio Modificado. Así mismo, el documento citado por el Examinador no presenta indicios que dichas sales y sus formas cristalinas específicas pudieran presentar ventajas inesperadas respecto del compuesto base, o de las sales cloridrato o mesilato divulgadas en el estado de la técnica.

iv) Debo resaltar también, que el Manual Andino de Patentes establece que las invenciones en el campo químico son inventivas si presentan una estructura inesperada

(no predecible por la persona versada en la materia), o presenta un efecto inesperado.¹ Partiendo del hecho que no se puede predecir la estructura específica de un cristal y que un polimorfo puede presentar ventajas considerables, éstos constituyen claramente indicios de altura inventiva.²

v) Adicionalmente, resulta importante mencionar que la investigación sobre las propiedades de diferentes fármacos conocidos pueden resultar en productos con características mejoradas, tales como mayor tiempo de vida media, mayor biodisponibilidad, propiedades de liberación sostenida, mayor estabilidad y farmacocinética incrementada o las propiedades ventajosas logradas con las formas de la presente invención, tal como se describieron anteriormente. En este sentido, y con relación al polimorfismo en general, vale la pena resaltar que éste es un problema vigente en particular para las industrias farmacéutica y de alimentos, ya que solamente algunos polimorfos tienen propiedades deseables (p.ej. estabilidad, biodisponibilidad, disolución, etc), por lo que la patentabilidad de éstos se basa en las propiedades ventajosas logradas con nuevas formas cristalinas.³

Una vez más, en el presente caso, tal como se explica en el Capítulo Descriptivo, las sales y formas cristalinas reivindicadas presentan ventajas en estabilidad y farmacocinética frente a la materia conocida. Lo anterior constituye a todas luces un aporte significativo al estado de la técnica, dado que el producto reivindicado presenta propiedades que le permiten alcanzar determinadas concentraciones del medicamento en el organismo, que se traducen en un efecto terapéutico mejorado o que le confieren ventajas a nivel de procesamiento y producción a gran escala en la industria farmacéutica

4. Finalmente, deseo anotar que para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud, ha sido otorgado el privilegio de patente por parte de las Oficinas de Patentes en Europa (EP 1 337 521) y Estados Unidos de América (US 6,831,091)

Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, sí considero que dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio aplicados para concluir la aceptación de dichas patentes resultan equivalentes a los que la SIC debe emplear. Tan cierto es lo anterior, que el Manual Andino de Patentes, al comentar el Artículo 46 de la Decisión 486, establece que una Oficina nacional competente podrá reconocer los resultados de exámenes de novedad o de

¹ Manual Andino de Patentes, Sección 10.8.1. Nivel Inventivo en el área química

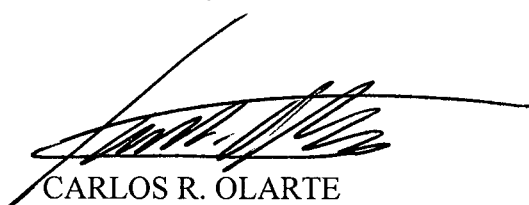
² Manual Andino de Patentes, Sección 10.4, indicios de la existencia de nivel inventivo.

³ University of Minnesota. <http://www.chem.umn.edu/groups/siepmann/research/phase.php>

patentabilidad efectuados respecto a la solicitud extranjera equivalente, como suficientes para acreditar el cumplimiento de las condiciones de patentabilidad.⁴ En el mismo sentido, es importante anotar que el mismo Tribunal Andino de Justicia ha citado a la jurisprudencia de las Cámaras de Apelación de la Oficina Europea de Patentes como antecedentes aplicables a la Decisión 486.⁵

5. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que se proceda a otorgar el privilegio de patente a la presente invención.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado.
- Recibo de pago correspondiente a la tasa de modificación.

⁴ Manual Andino de Patentes. Sección 7.3.

⁵ Ver por ejemplo:

- Proceso 193-IP-2005, página 12, donde se cita que “el Tribunal a manera de orientación ha amado como referencia criterios de las Cámaras de Recursos de la Oficina Europea de Patentes (OEP)” para el análisis de la falta de novedad.
- Proceso No. 216-IP-2003, página 11, donde se menciona a manera de referencia la interpretación y el alcance que dan las directivas de la Oficina Europea de Patentes al término terapia.
- Proceso No. 118-IP-2005, página 15, donde el Tribunal cita a manera de referencia que “a partir de la “decisión adoptada en el caso T-506/95, las Cámaras han establecido que el estado de la técnica más próximo es aquel que...”.
- Proceso 69-IP-2005, página 12, donde el Tribunal explica que “para analizar la existencia de nivel inventivo, las Cámaras de Recursos han adoptado el método llamado de “acercamiento problema-solución” (problem and solution approach)”.
- Proceso No. 101-IP-2005, página 9, donde el Tribunal cita “a título de referencia, el criterio de las Cámaras de Recursos, según el cual los manuales u obras básicas deben formar parte de los conocimientos generales del experto medio”.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 11,174
FECHA : FEBRERO 11 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-037182- -00004-0000

Fecha 2008-02-18 16:10:02 Dep 2020 N. ACREACION I
Fra. 11 PATENTE I Y II Eve: 379 FASENACIONAL I I
Act 444 RESPUESTA REQUE Folios: 7

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OKBTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	1483388	11/02/2008	5,606,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	103,000.00
12		MARCAS Y LENAS COMERCIALES	103,000.00
TOTAL :			\$ 103,000.00

SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

X

NUEVO CAPÍTULO REIVINDICATORIO**(Examen de Fondo)**

1. Una sal del compuesto amida del ácido 3-(4-bromo-2,6-difluoro-benzyloxy)-5-[3-(4-pirrolidin-1-il-butyl)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico donde la sal es seleccionada entre la sal bromhídrica, el hemi-citrato, el p-tosilato, el L-tartrato y el hemisuccinato forma A.
2. Una sal de acuerdo con la Reivindicación 1, donde la sal es la bromhídrica y presenta un espectro de difracción de rayos X que presenta los valores alrededor de 2θ : sustancialmente iguales a: 8.687, 12.264, 17.374, 23.711, 24.335, 25.769.
3. Una sal de acuerdo con la Reivindicación 1, donde la sal es el hemi-citrato y presenta un espectro de difracción de rayos X que presenta los valores alrededor de 2θ : sustancialmente iguales a: 4.306, 16.317, 20.988, 21.476, 22.643, 23.384, 24.891, 27.573 ó 27.840.
4. Una sal de acuerdo con la Reivindicación 1, donde la sal es el p-tosilato y presenta un espectro de difracción de rayos X que presenta los valores alrededor de 2θ : sustancialmente iguales a: 20.446, 20.760, 22.092, 22.371, 23.190, ó 26.239.
5. Una sal de acuerdo con la Reivindicación 1, donde la sal es el L-tartrato y presenta un espectro de difracción de rayos X que presenta los valores alrededor de 2θ : sustancialmente iguales a: 4.061, 20.821, 21.634, 22.179, ó 25.858.
6. Una sal de acuerdo con la Reivindicación 1, donde la sal es el hemisuccinato Forma A y presenta un espectro de difracción de rayos X que presenta los valores alrededor de 2θ : sustancialmente iguales a: 4.634, 16.735, 22.179 y 25.002.
7. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad de un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6 efectiva para tratar un desorden proliferativo en un mamífero, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
8. Una composición de acuerdo con la reivindicación 9 donde el desorden proliferativo es un cáncer cerebral, de pulmón, epidermoide, de vejiga, gástrico, pancreático, de mama, de cuello, esofagal, de próstata, colorectal, renal, ovárico, ginecológico y de tiroides.

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

Radicación No. 03037182
Clasificación Internacional (IPC): A61K31/427
Concepto Técnico No. 2217

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐
Vía Nacional ☐
Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☒
No. Sol. Internacional PCT/IB01/02193
Fecha de Presentación Internal. 19/11/2001

Como resultado del examen definitivo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios: 55 a 80
- 1.2. Reivindicaciones: Folios 81 a 83 originalmente presentadas
Folio 126 presentadas como respuesta al primer estudio de fondo.
- 1.3 Rta. del Solicitante: Folios: 120 a 124
- 1.4 Prioridad: Fecha: 28/11/2000, país: US, número: 60/253.513

2 Objeto de la invención

- Título de la solicitud: **FORMAS DE SAL DE AMIDA DE ÁCIDO 3-(4-BROMO-2,6-DIFLUORO-BENCILOXI)-5-[3-(4-PIRROLIDIN-1-ILBUTIL) UREIDO] ISOTIAZOL – 4- CARBOXÍLICO Y MÉTODO DE PRODUCCIÓN.**
número de folio: 1.

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en:

Reivindicaciones 1 – 6: Reclama protección para sales bromhidrica, hemicitrato, p-tosilato, L-tartrato, hemisuccinato forma A del compuesto amida del ácido 3-(4-BROMO-2,6-DIFLUORO-BENCILOXI)-5-[3-(4-PIRROLIDIN-1-ILBUTIL) UREIDO] ISOTIAZOL – 4- CARBOXÍLICO.

Reivindicación 7 - 8: composición farmacéutica que comprende el compuesto reivindicado.

El problema planteado es la necesidad de compuestos útiles en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, tales como cánceres, en

mamíferos, especialmente seres humanos con la ventaja de que proporcionan resultados de dosificación más reproducibles.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona las formas de sal hidrocloreto, hidrobromuro, hemicitrato, acetato, p-tosilato, L-tartrato, hemisuccinato y mesilato de amida de ácido 3-(4-bromo-2,6-difluorobenciloxi)-5-[3-(4-pirrolidin-1-ilbutil)ureido]isotiazol-4-carboxílico, los métodos para producirlas, las composiciones farmacéuticas que las contienen.

Clasificación Internacional de Patentes (IPC.) C07D275/02; A61K31/427

3 De la solicitud de Patente (según el caso)

3.1 Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

- Aún realizadas algunas modificaciones al capítulo reivindicatorio las reivindicaciones no cumplen con los requisitos de definición de la materia, claridad y concisión ya que se reivindican compuestos y composiciones no por sus características moleculares esenciales sino por sus posteriores ventajas y propiedades fisicoquímicas.

4 Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria 28/11/2000

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación*
D1	WO 99/62890	ISOTHIAZOLE DERIVATIVES USEFUL AS ANTICANCER AGENTS	9/12/1999

5. Respuesta a los argumentos del solicitante:

- Este despacho no considera como un argumento válido el hecho de que haya sido otorgada la patente en otro país ya que nuestra legislación no considera que sea obligatorio hacerlo cuando otro país concede, más si debe ser argumento válido superar las objeciones presentadas y adjuntar las evidencias solicitadas.
- Además el solicitante sustenta su respuesta basándose no en características esenciales de la molécula como tal sino en propiedades ventajosas posteriores como lo serían efectos sedantes, reproducibilidad, dosificación, estabilidad, entre otras o en propiedades fisicoquímicas como polimorfismos encontrados, difracción de rayos X, viscosidad, cinética, higroscopicidad, entre otras, por lo cual este despacho decide continuar su examen sin tomar en cuenta estos argumentos.
- De igual forma el solicitante se basa en que en esta ocasión decide solamente proteger las sales que no se encuentran en la anterioridad lo cual tampoco se ha considerado argumento de peso ya que basándose en la anterioridad un experto en la materia podría lograr obtener sales adicionales

a partir del compuesto base y realizar los ensayos necesarios para corroborar actividades y evaluar propiedades ventajosas con respecto a las sales que ya se han divulgado.

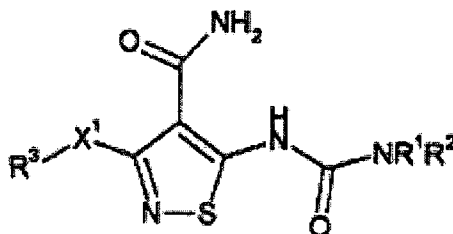
6. Análisis de patentabilidad (según requisito) (artículo 14 D486)

6.1 Nivel inventivo (artículo 18 D486)

La presente solicitud de patente reivindica (1-6) siete (7) sales específicas, sus usos, composiciones derivadas de las mismas y métodos de preparación.

Dichas reivindicaciones se ven afectadas por el siguiente documento del Estado de la Técnica:

D₁ que enseña compuestos de fórmula (I) y sales aceptables farmacéuticamente específicamente 3 - (4-bromo-2,6-difluoro-benziloxi)- 5 [3-(4-pirrolidin-1-il-butyl)-ureido]-isotiazol-4-amida carboxílico (la base), su sal mesilato y su sal hidrocioruro, ver reivindicación 9 en sus compuestos 1, 8 y 20 (folio 109, 110), utilizados en el tratamiento de enfermedades proliferativas con las mismas propiedades farmacológicas, (ver reivindicación 10 folio 113), además también describe prodrogas, solvatos y composiciones que contienen los compuestos mencionados para desordenes proliferativos en mamíferos administrando dichos compuestos:



Las sales reivindicadas en la presente solicitud fueron seleccionadas de D₁ (ver folio 108, líneas 1-12), documento que al enseñar el compuesto base sugiere a un experto en la materia llegar a todas las formas posibles del principio activo en su forma sal, **la única diferencia** es que la solicitud nombra algunas sales específicas que no menciona D₁ pero esta diferencia no evidencia un efecto técnico inesperado ya que un experto en la materia realizando variaciones al compuesto base puede llegar a las sales reivindicadas con características físicoquímicas que son inherentes a cada compuesto pero que pueden ser diferentes al original siendo siempre estructuralmente la misma molécula.

De esta forma no puede determinarse un efecto técnico que logre la diferencia con la anterioridad encontrada ya que a pesar de que el solicitante informa que proporcionan efectos dosis/respuesta "reproducibles" y que se "dan a conocer" los resultados como "valor CI₅₀" no se dan a conocer estos valores por lo tanto las ventajas que el solicitante considera como *inesperadas* no están sustentadas por algún dato experimental o por las tablas de resultados comparativos como fue solicitado en el anterior artículo 45 donde se lograra evaluar contra el estado de la técnica y así evidenciar las ventajas sorprendentes descritas.

Por lo tanto el Problema Técnico Objetivo fundamental de la Invención Reivindicada podría redefinirse en "como lograr una sal alternativa a las

conocidas, sin algún efecto que lo haga superior a **la materia previamente conocida**.

Por consiguiente resultaría obvio el diseño de este tipo de fármacos para un experto en la materia.

Por lo tanto la materia objeto de las reivindicaciones 1-20 carece de nivel inventivo.

7 Conclusión:

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Negar** las reivindicaciones: 1 a 6 (folio: 126)

Bogotá, D.C.,

CONCEPTO TECNICO No. 2217	EXAMINADOR TECNICO Código No. 202087
-------------------------------------	--

negar