



No. 04-076194- -00012-0000

Fecha: 2011-03-29 15:57:36 Dep. 2020 DIR.NUEVASCOR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 523 RESPUESTA Folios: 11

P-1142

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Re: Expediente No. **04.076.194**
Solicitud de patente a nombre de **NOVARTIS AG.**

Yo, DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, actuando como apoderada sustituta de acuerdo con la sustitución presentada el 4 de agosto de 2010, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 A No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **NOVARTIS AG.**, domiciliada en Basilea Suiza, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No.15314 notificado por fijación en lista el 26 de noviembre de 2010, relacionado con el concepto técnico de fondo No. 3663, me permito manifestar lo siguiente :

1. Nivel inventivo

El señor examinador argumenta en la página 159 de su concepto técnico 3663 que "...en D3, no se encuentran datos de pureza y rendimiento con los que se obtiene el compuesto de formula I del ej. 21 (folio 155; pág. 31) y portanto no es posible hacer una comparación con los datos correspondientes en la solicitud al obtener tal compuesto (de formula IV en la solicitud) con un intermediario de formula I reclamado; asimismo, en la solicitud tampoco existen datos comparativos con D3 que permitan reconocer que el compuesto de formula IV se obtiene con mejor eficiencia y rendimiento que en D3.

Que en D3 no se señala que algún intermediario utilizado sea mutagénico o que durante el proceso de obtención de un compuesto de formula I se formen subproductos mutagénicos; igualmente, la solicitud tampoco señala cuáles específicamente son los intermediarios mutagénicos que se pueden formar en D3, ni cuáles concretamente son los intermediarios de la solicitud que dieron prueba negativa de mutagenicidad.

Por tanto, no existe evidencia de las ventajas de la materia reclamada frente a lo que se conocía en la técnica anterior (D3) y en consecuencia, es necesario que si el solicitante tiene información comparativa con D3 de tales ventajas (pureza, rendimiento y mutagenicidad) la anexe en su respuesta, con el fin de que sea posible reconocerlas en la evaluación del nivel inventivo.

En relación con estos argumentos, es deseo del solicitante presentar la información solicitada por ese despacho relacionada con la mutagenicidad de los intermediarios

empleados en el proceso de la técnica anterior (D3) en comparación con los productos empleados en el nuevo proceso de la presente invención mediante los intermediarios como se reclaman en la solicitud en estudio

Los intermediarios clave de la síntesis de D3 fueron analizados para mutagenicidad mediante vendedores externos que incluyen intermediarios nombrados como "STI 571 D9". STI571 es otro nombre para el mesilato de imatinib como se puede comprobar en documentos disponibles al público y en Wikipedia. El reporte completo del vendedor externo no puede ser compartido según la Ley de privacidad de Suiza. En el documento mundial se proporcionan el resumen y las conclusiones en relación con la impureza D9 siendo inherente al método descrito en la referencia D3.

El documento del cual amablemente anexamos una copia informal en inglés (Anexo 1), se titula **"Evaluación de la genotoxicidad de intermediarios de síntesis de la F-síntesis para STI571 D9 y su especificación como impurezas en la sustancia fármaco"**.

Se programo la nueva ruta sintética para STI571 (F-síntesis) para reemplazar la actual síntesis por razones de mayor eficiencia y rendimiento. La ruta de síntesis ha sido analizada para la presencia de compuestos que pueden ser de preocupación en términos de seguridad debido a su presencia como impurezas en la sustancia fármaco. Posteriormente, los intermediarios F3, D5, F6 y F8/9 han sido investigados para su potencial genotoxicidad en bacterias y células de mamíferos.

F3: Este intermediario fue negativo en dos ensayos independientes de mutación genética en bacterias (1,2) una de los cuales fue una prueba GLP completa (2). El compuesto fue débilmente positivo en una prueba de tamizado en micronúcleos sin GLP mediante el uso de la línea celular L5178Y de murino (3). El efecto fue asociado con una clara supresión del crecimiento celular. El compuesto fue investigado adicionalmente en una prueba de aberración cromosómica mediante el uso de linfocitos humanos cultivados (4). En esta prueba, F3 produjo niveles significativamente incrementados de células que llevaban aberraciones cromosómicas estructurales únicamente cuando las células fueron tratadas por 20 horas en ausencia de un sistema de activación metabólico. La incidencia incrementada de células aberrantes fue asociada con una clara disminución en el índice mitótico hasta menos del 50% de los controles. De hecho, los resultados de la prueba cumplen con los criterios de una "alta toxicidad clastogénica", la relación humana de la cual se duda.

F5: Este intermediario fue negativo en tres ensayos independientes de mutación genética en bacterias (5, 6, 7), dos de los cuales fueron pruebas completas GLP (6,7). El compuesto también fue negativo en una prueba de aberración cromosómica mediante el uso de linfocitos humanos cultivados (9). F5 produjo un

efecto débilmente positivo en una prueba de tamizado de micronúcleos sin GLP mediante el uso de la línea celular L5178Y de murino (8).

F6: Este intermediario fue negativo en una prueba de tamizado sin GLP para mutaciones genéticas en bacterias mediante el empleo de dos cepas distintas de *Salmonella typhimurium*, TA98 y TA100 (10). El compuesto fue débilmente positivo en la prueba de tamizado de micronúcleos sin GLP mediante el uso de la línea celular L5178Y de murino (11). El último efecto fue asociado con una clara supresión del crecimiento celular.

F8/9: Este intermediario fue negativo en la prueba de tamizado sin GLP para mutaciones genéticas en bacterias mediante el uso de dos cepas distintas de *Salmonella typhimurium*, TA98 y TA100 (10). El compuesto también fue negativo en la prueba de tamizado de micronúcleos sin GLP mediante el empleo de la línea celular L5178Y de murino (11).

En conclusión, las pruebas programadas de intermediarios relevantes de la F-síntesis de STI571 para genotoxicidad proporcionaron resultados claramente negativos en pruebas de mutagenicidad en bacterias. Todos los intermediarios, excepto F8/9, el cual fue negativo, fueron débilmente positivos para efectos asociados con aberraciones cromosómicas estructurales o numéricas en células de mamíferos cultivadas. Dicho efecto débilmente positivo no estipula alguna preocupación en relación con la presencia de estos intermediarios como impurezas en los niveles por debajo del nivel de calificación de 0.15% por la Guía ICH sobre impurezas en New Drug Substance. El intermediario F3 fue claramente clastogénico en linfocitos humanos cultivados. El efecto fue asociado con una clara disminución en la actividad mitótica por más del 50%. Tales efectos son característicos para “agentes clastogénicos de alta toxicidad”. Su relevancia para los humanos es dudosa, incluso si se obtiene para una sustancia fármaco. De hecho, el efecto no es considerado para tener un impacto sobre alguna limitación como una impureza al nivel anteriormente indicado. Esta evaluación también se encuentra basada en la consideración de que una exposición diaria de pacientes a estas impurezas sería por debajo de 1.2 mg al nivel de calificación de acuerdo con la Guía ICH existente (0.15% de la dosis diaria más alta que es de 800 mg).

F8/9 (idéntico a NP520-00) es actualmente especificado como un sub-producto conocido a <0.1%. Todos los otros referenciados como sub-productos se encuentran especificados como desconocidos con un límite de <0.1%. En los lotes producidos hasta aquí, no se detectó ninguna señal al LOQ de 0.05%.

En el anexo 2, se muestra el resumen en donde se dice que el intermediario STI571 D9, que es un intermediario clave relacionado con el proceso de D3, fue probado en un ensayo de mutación reversa de *Salmonella typhimurium* con cuatro cepas de *Salmonella typhimurium* que requieren histidina (TA1535, TA1537, TA100 y TA98)

y en la prueba de mutación reversa con *Escherichia coli* con una cepa de *Escherichia coli* que requiere de triptófano WP_{2uvrA} en dos experimentos independientes.

El intermediario STI571 D9 se probó hasta concentraciones de 5000 ug/placa en ausencia y presencia de S9-mix. El STI571 precipitó en las placas a un nivel de dosis de 1000 ug/placa. El sustrato de fondo bacterial no fue reducido hasta el nivel de 1000 ug/placa. Dado que el STI571 D9 precipitó mucho sobre las placas en concentraciones de sustancia de 3330 y 5000 ug/placa, el sustrato de fondo bacterial de estos niveles de dosis no pudo ser determinado. En la cepa TA100, se observó toxicidad y en la cepa WP_{2uvrA} no se observó clara toxicidad.

En los ensayos de mutación, el STI571 D9 se probó hasta concentraciones de 1000 ug/placa en ausencia y presencia de S9-mix. El STI571 D9 precipitó sobre las placas a este nivel de dosis. El sustrato de fondo bacterial no fue reducido a todas las concentraciones probadas y no se observó ninguna disminución en el número de reversiones.

En la ausencia de S9-mix en la cepa probadora TA1537, el STI571 D9 indujo hasta 8.0 y 6.0 veces la dosis, la dosis relacionada e incrementa en el número de colonias de reversión en comparación con el control de solvente en el primer y segundo experimento, respectivamente. En la presencia de S9-mix en la cepa probadora TA1537, el STI571 D9 indujo hasta 7.8 y 5.4 veces, la dosis relacionada e incrementa en el número de colonias de reversión en comparación con el control de solvente en el primer y segundo experimento, respectivamente.

En las otras cuatro cepas probadoras (TA1535, TA98, TA100 y WP_{2uvrA}), el STI571 D9 no indujo un incremento relacionado con la dosis en el número de colonias de reversión en dos experimentos independientemente repetidos.

Con base en estos resultados, se concluye que STI571 D9 es mutagénico en el ensayo de mutación reversa de *Salmonella typhimurium* y el STI571 D9 no es mutagénico en el ensayo de mutación reversa en *Escherichia coli*.

En este sentido, como ya se había manifestado en nuestra anterior respuesta que como se estableció en la memoria descriptiva entre las páginas 17 y 18: *“En las síntesis previamente descritas (haciendo referencia a documentos como EP 564409 que corresponde a la anterioridad D1 citada por el señor examinador), los intermediarios **mutagénicos pueden ser formados. En los procedimientos de la presente invención todos los intermediarios muestran una Prueba AMES negativa (una prueba específica para mutagénesis; realizada de acuerdo con la Línea Directiva OECD para Probar Químicos 471: Bacterial Reverse Mutation Test, Adoptada el 21 de julio de 1997) la cual es una indicación fuerte de que no se formaron intermediarios mutagénicos***

los cual podría ser un mejoramiento significativo de la salud ocupacional.”.

Por lo tanto, respetuosamente nos permitimos hacer énfasis que la invención en su descripción junto con los argumentos ahora expuestos que muestran estudios adicionales, está proporcionando evidencia suficiente en cuanto a las ventajas de la invención frente a lo que se conocía en la técnica anterior.

Así las cosas, es evidente que una persona medianamente versada en la materia no habría encontrado ninguna motivación o sugerencia a partir de la síntesis reportada en D1 ó ahora denominado por el señor examinador como D3, ni lo expuesto en D2 o ahora renombrado como D4, ya que ninguno de los dos se encuentra solucionando un problema igual o similar al resuelto por la solicitud en estudio, es decir, a buscar una manera de reducir las impurezas mutagénicas de los productos finales de un proceso para la fabricación de un compuesto de la fórmula IV.

Aún más, el señor examinador puede constatar que en el presente proceso no se requiere de reactivos de acople costosos. Por lo que, un rendimiento más alto combinado con menos etapas en relación con lo reportado en la técnica anterior, da como resultado unos costos de producción mucho más bajos, lo cual es un indicador adicional de la altura inventiva de la solicitud en estudio.

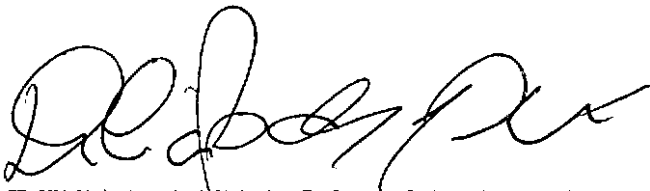
En consecuencia, tampoco habría motivación en D3 para hacer que una persona medianamente versada en la materia técnica combinara las enseñanzas de dicha anterioridad con lo reportado en D4 ya que D4 reporta compuestos de 2,4-pirimidinna como inhibidores del ciclo celular de quinasas y que muestran selectividad por los receptores CDK2 CDK4 y CDK6 y sin embargo, no enseña ni sugiere un problema idéntico o similar al solucionado en la presente solicitud relacionado con la reducción de sub-productos mutagénicos en el producto final.

Por consiguiente, solicitamos de manera respetuosa sean retiradas las objeciones planteadas por el señor examinador a la luz de los nuevos argumentos y la información anexada por el solicitante, la cual amablemente pedimos sea tratada como “secretos comerciales” con el fin de prevenir su libre inspección por el público en general o ser empleados en otros expedientes.

Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese despacho, atentamente solicitamos se conceda el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio o si el examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención, rogamos expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo-, 35 y 59 del Código Contencioso Administrativo que señala que: *"habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión que será motivada al menos en forma sumaria si afecta a particulares"* y *"(.) deberá proferirse la decisión definitiva. Esta se motivará en sus aspectos de hecho y de derecho, y en los de conveniencia si es el caso"*, respectivamente (El subrayado es nuestro).

En consecuencia, pedimos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional

Señor Superintendente,



DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

CC. 41.654.882

TP 20824 CSJ

Nm

ANEXO 1

Documento confidencial proporcionado por el solicitante que se titula “Evaluación de la genotoxicidad de intermediarios de síntesis de la F-síntesis para STI571 D9 y su especificación como impurezas en la sustancia fármaco”.

Memorandum

To 

Copy To 

Date 15-Dec-2003

Concerning **Evaluation of the genotoxicity of synthesis intermediates of the F-synthesis for ST1571 and their specification as impurities in the drug substance**

A new synthesis route for ST1571 (F-synthesis) is scheduled to replace the current synthesis for reasons of higher efficacy and yield. The synthesis path has been analyzed for the presence of compounds that may be of safety concern regarding their presence as impurities in the drug substance. Subsequently, the intermediates F3, F5, F6 and F8/9 have been investigated for their genotoxic potential in bacteria and mammalian cells.

F3: This intermediate was negative in a two independent gene mutation assays in bacteria (1, 2), one of which was a full GLP test (2). The compound was weakly positive in a non-GLP screening micronucleus test using the mouse L5178Y cell line (3). The effect was associated with a clear suppression of cell growth. The compound was further investigated in a chromosome aberration test using cultured human lymphocytes (4). In this test, F3 produced significantly increased levels of cell carrying structural chromosome aberrations only when the cells were treated for 20 hours in the absence of a metabolic activation system. The increased incidence of aberrant cells was associated with a clear decrease in the mitotic index to less than 50% of the controls. Hence, the test result fulfils the criteria of a "high toxicity clastogen", the human relevance of which is doubtful.

F5: This intermediate was negative in three independent gene mutation assays in bacteria (5, 6, 7), two of which were full GLP tests (6, 7). The compound was also negative in a chromosomal aberration test using cultured human lymphocytes (9). F5 produced a weakly positive effect in a non-GLP screening micronucleus test using the mouse L5178Y cell line (8).

F6: This intermediate was negative in a non-GLP screening test for gene mutations in bacteria using two different strains of *Salmonella typhimurium*, TA98 and TA100 (10). The compound was weakly positive in a non-GLP screening micronucleus test using the mouse L5178Y cell line (11). The latter effect was associated with a clear suppression of cell growth.

F8/9: This intermediate was negative in a non-GLP screening test for gene mutations in bacteria using two different strains of *Salmonella typhimurium*, TA98 and TA100 (10). The

compound was also negative in a non-GLP screening micronucleus test using the mouse L5178Y cell line (11).

In conclusion, a testing programme of relevant intermediates of the STI571 F-synthesis for genotoxicity yielded clearly negative results in bacterial mutagenicity tests. All intermediates except F8/9, which was negative, were weakly positive for effects associated with structural or numerical chromosome aberrations in cultured mammalian cells. Such weakly positive effects do not stipulated any concern regarding the presence of these intermediates as impurities in levels below the level of qualification of 0.15% per ICH guidance on Impurities in New Drug Substance. The intermediate F3 was clearly clastogenic in cultured human lymphocytes. The effect was associated with a clear decrease in mitotic activity by more than 50%. Such effects are characteristic for "high toxicity clastogens". Their relevance for humans is doubtful, even if obtained for a drug substance. Hence, the effect is not considered to have an impact on any limitation as an impurity at the above stated level. This evaluation is also based on the consideration that a daily exposure of patients to these impurities would be below 1.2mg at the level of qualification according to existing ICH guidances (0.15% of the highest daily dose of 800mg).

F8/9 (identical to NP520-00) is currently specified as known by-product at <0.1%. All other referenced by-products are specified as unknowns with a limit of <0.1%. In the batches produced so far, no signal was detected at the LOQ of 0.05%.

[REDACTED]

References

- 1) [REDACTED]: STI571 F3 (4-chloromethyl-N-(4-methyl-3-nitro-phenyl)-benzamide) Ames screening test, Novartis Pharma AG, Switzerland, Study no. 0258023, 17-Dec-2002
- 2) [REDACTED]: STI571 F3: Mutagenicity test using Salmonella typhimurium, Novartis Pharma AG, Switzerland, Study no. 0350146, 15-Aug-2003
- 3) [REDACTED]: STI571 F3: Micronucleus test in vitro using mouse lymphoma (L5178Y) cells, Novartis Pharma AG, Switzerland, Study no. 0358606, 10-Feb-2003
- 4) [REDACTED]: STI571-F3: Induction of chromosome aberrations in cultured human peripheral blood lymphocytes, Covance Laboratories Ltd., England, Study no. 0350148, 13-Nov-2003
- 5) [REDACTED]: STI571 F5 (N-(4-methyl-3-nitro-phenyl)-4-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-benzamide) Ames screening test, Novartis Pharma AG, Switzerland, Study no. 0258055, 17-Dec-2002
- 6) [REDACTED]: STI571 F5: Mutagenicity test using Salmonella typhimurium, Novartis Pharma AG, Switzerland, Study no. 0350147, 14-Jul-2003

ANEXO 2

Muestra el resumen donde se pone de manifiesto que el intermediario STI571 D9 (de acuerdo con D3) es mutagénico en el ensayo de mutación reversa de *Salmonella typhimurium* y el STI571 D9 no es mutagénico en el ensayo de mutación reversa en *Escherichia coli*.

SUMMARY

STI571 D9 was tested in the *Salmonella typhimurium* reverse mutation assay with four histidine-requiring strains of *Salmonella typhimurium* (TA1535, TA1537, TA100 and TA98) and in the *Escherichia coli* reverse mutation assay with a tryptophan-requiring strain of *Escherichia coli* WP₂uvrA in two independent experiments.

STI571 D9 was tested up to concentrations of 5000 µg/plate in the absence and presence of S9-mix. STI571 D9 precipitated on the plates at the dose level of 1000 µg/plate. The bacterial background lawn was not reduced up to the dose level of 1000 µg/plate. Since STI571 D9 precipitated heavily on the plates at test substance concentrations of 3330 and 5000 µg/plate, the bacterial background lawn of these dose levels could not be determined. In strain TA100, toxicity was observed. In strain WP₂uvrA, no clear toxicity was observed.

In the mutation assays, STI571 D9 was tested up to concentrations of 1000 µg/plate in the absence and presence of S9-mix. STI571 D9 precipitated on the plates at this dose level. The bacterial background lawn was not reduced at all concentrations tested and no decrease in the number of revertants was observed.

In the absence of S9-mix in tester strain TA1537, STI571 D9 induced up to 8.0- and 6.0-fold, dose related, increases in the number of revertant colonies compared to the solvent control in the first and second experiment, respectively. In the presence of S9-mix in tester strain TA1537, STI571 D9 induced up to 7.8- and 5.4-fold, dose related, increases in the number of revertant colonies compared to the solvent control in the first and second experiment, respectively.

In the other four tester strains (TA1535, TA98, TA100 and WP₂uvrA), STI571 D9 did not induce a dose-related increase in the number of revertant colonies in two independently repeated experiments.

Based on the results of this study it is concluded that STI571 D9 is mutagenic in the *Salmonella typhimurium* reverse mutation assay and STI571 D9 is not mutagenic in the *Escherichia coli* reverse mutation assay.