

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

2020
Bogotá, D.C.,

Abogada
LUZ CLEMENCIA DE PAÉZ

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-031445- -00011-0000

Fecha: 2012-02-28 11:38:40 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 519 TRASLADOINFORME Folios: 1

ASUNTO	Radicación	07-31445
	Trámite	011
	Evento	378
	Actuación	519
	Oficio	
	Folios	06

2011 2

Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad

Vía Nacional

Vía PCT (Fase Nacional)



Capítulo I



Capítulo II

No. Solicitud Internacional

PCT/EP2005/010119

Fecha de Presentación Internacional

20/Septiembre/2011

Como resultado del Examen de Fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Folios 57 a 96	28/Marzo/2007
Reivindicaciones:	Folios 97 a 100	28/Marzo/2007
	Folios 124-128	21/Septiembre/2007
	Folios 167 a 168	22/Noviembre/2010
	Folios 180 a 181	14/Abril/2011
Dibujos:	Folios 103 a 106	28/Marzo/2007
Respuesta del solicitante:	Folios 175 a 178	14/Abril/2011
Prioridad:	EP 04023130.0	29/Septiembre/2004

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de Prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

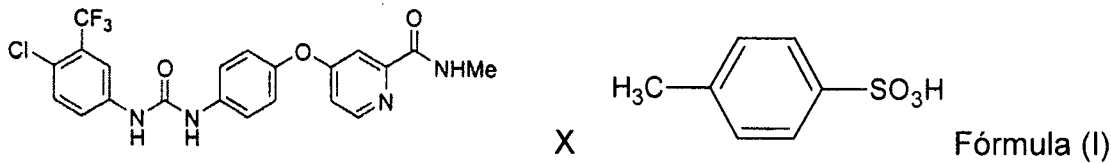
Título de la solicitud: "Forma Termodinámicamente estable de una sal tosílato"

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de contar con formas estables de la sal de Tosílato, el cual sea termodinámicamente más estable

Expediente 07-31445 3er Art 45

que el Tosilato conocido.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una sal del compuesto de fórmula (I) en una de sus formas polimórficas así como composiciones que lo contienen.



El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP):A61K31/44; A61P35/00; C07D 213/081

4. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La reivindicación 1 no es clara por que define al compuesto en términos de su sal, y posteriormente mencionan que corresponde además a la forma polimórfica (I). Por lo cual se sugiere al solicitante hacer claridad al respecto.

Adicionalmente, se reitera al solicitante que la definición del polimorfo debe darse en término de sus patrones del difractómetro de rayos X, IR, o espectroscopia de Raman y no como polimorfo (I), que constituye un nombre arbitrario y no tiene significado técnico.

Tales espectros deben darse en términos no solo de picos máximos, sino debe especificarse además la intensidad de los mismos, con el fin de definir de manera más clara y concisa el polimorfo reivindicado y por lo menos con 20 puntos.

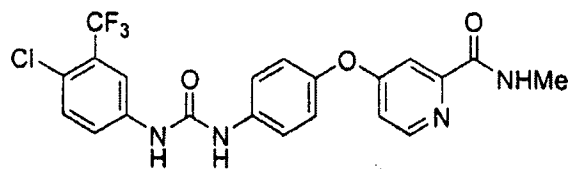
5. Determinación del Estado de la Técnica

El Estado de la Técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad el 29 de Septiembre de 2004 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Item	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	WO 00/42012	"Omega -carboxyaryl substituted diphenyl ureas as raf kinase inhibitors"	20/Julio/2000
D2	Remigton Farmacia , 19 Ed. Editorial Panamericana tomo I paginas 371 a 373 y tomo II páginas 2226 a 2231 y 2446	Capítulo 20. Cinética de la formación de partículas. Capitulo 83. Preformulación . Polimorfismo. Capítulo 91. Polvos Precipitación y cristalización.	1998

D1
http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20000720&CC=WO&NR=0042012A1&KC=A1
Expediente 07-31445 3er Art 45

Divulga el compuesto de fórmula (II), el cual al ser sintetizado se obtiene como un sólido de color blanco (Página 42, líneas 1-5) y la sal de ácido sulfónico p-tolueno (sal tosilato) de Fórmula (I) (Folio 108, Página 106, línea 14).



Fórmula (II)

D2 (Folios 177-178 y 250 a 260) enseña el estudio del polimorfismo (formas cristalinas) como una tarea rutinaria dentro del campo farmacéutico en la pre-formulación de preparados farmacéuticos y que la variedad de formas cristalinas de un compuesto permiten variar propiedades como la solubilidad, estabilidad, velocidad de disolución entre otras

6. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en un compuesto de fórmula (I) en el polimorfo I.

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D1	D2
El polimorfo (I) Del compuesto	Compuesto de fórmula:	Enseña que el fenómeno de polimorfismo es la capacidad de cualquier elemento o compuesto para cristalizar en más de un sistema cristalino y que para su caracterización el patrón de difracción de rayos X es un método convencional

Aproximación método problema-solución para polimorfos (formas cristalinas)

1. Determinación del estado de la técnica más cercano.

El documento D1, se considera el documento de la técnica más cercano porque divulga un compuesto de fórmula (II), correspondiente al tosilato (Página 42, líneas 1-5) y la sal de ácido sulfónico p-tolueno (sal de tosilato) de Fórmula (I) (Folio 108, Página 106, línea 14).

2. Determinación de las diferencias técnicas de la invención con respecto al estado del estado de la técnica más cercano.

La diferencia técnica de la invención con respecto al estado de la técnica es la definición del compuesto de la reivindicación 1, como un polimorfo.

3. Determinación del efecto técnico referido.

El efecto técnico de obtener nuevas formas polimórficas del compuesto de fórmula (I) consiste en lograr obtener un compuesto más estable termodinámicamente a temperatura ambiente y al almacenamiento, y que lo hace adecuado para ser empleado en formulaciones farmacéuticas.

4. Establecer el problema técnico objetivo a solucionar con base al estado de la técnica más cercano.

El problema técnico objetivo que pretende resolver la invención se puede formular así: "Como obtener una forma cristalina de la sal tosilato 4-{4-[(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)amino]fenoxi}-N-metilpiridin-2-carboxamida, la cual sea termodinámicamente más estable, estable a largos periodos de tiempo, de alta pureza,"

5. Comprobar si el problema técnico objetivo de la solicitud ha sido resuelto.

El solicitante menciona en el capítulo descriptivo que: *"El compuesto de fórmula (I) en el polimorfo I funde a disposición a 223-231°C, el compuesto de fórmula (I) en el polimorfo III funde a 197-190°C"*. Con ésta información se esperaría que la obtención de un nuevo polimorfo modifique características fisicoquímicas, que confieran mayor estabilidad al nuevo polimorfo obtenido; sin embargo, no existe información suficiente para determinar el problema técnico fue resuelto por el solicitante, porque primero en la descripción no se hace una comparación con la forma sólida ya conocida en el documento D1 y segundo, la sola determinación del punto de fusión no es suficiente para determinar una mayor estabilidad.

6. Evaluar si habría sido obvio solucionar el problema técnico objetivo por la invención reivindicada.

El documento D2, enseña que la búsqueda de polimorfos es una tarea rutinaria dentro del campo farmacéutico, debido a que puede darse lugar a la presencia de polimorfos específicos que son inestables o con falta de efectividad, por lo que resulta tan importante su estudio y determinación en las etapas de pre formulación. Adicionalmente, es importante porque la transformación de un polimorfo a otro puede ocurrir en procesos rutinarios de la preparación de formas farmacéuticas sólidas o semisólidas como compresión, pulverización o mezcla con excipientes.

La obtención de polimorfos de compuestos sólidos es tan común que existen métodos divulgados en la literatura básica del área para obtenerlos en diferentes proporciones, como el documento D2 (ver página Folio 255, página 2229 columna de la izquierda). Y es claro en el área técnica, que los polimorfos de un mismo compuesto difieren en sus propiedades fisicoquímicas tales como la solubilidad, estabilidad, velocidad de disolución, higroscopicidad entre otras. (Folio 253, página 2226, columna de la derecha y Folio 254, página 2227 columna de la izquierda).

Por lo tanto, para la persona medianamente versada en la materia en vista del Estado de la Técnica en su totalidad, es decir en vista de D1 y D2, hubiera inferido sin mucho esfuerzo de su parte, la aplicación de conocimientos comunes sobre el polimorfismo divulgado en D2, a la sal de tosilato (4-{4-[(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)amino]fenoxi}-N-metilpiridin-2-carboxamida) divulgado en D1, por lo que resulta obvio para una persona versada en la materia técnica, diseñar procedimientos con el fin de obtener polimorfos del compuesto.

Al considerarse que la propuesta de procedimientos comúnmente divulgados para obtener polimorfos son obvias para la persona medianamente versada en la materia. Puede concluirse que el invento planteado en la presente solicitud carece de nivel inventivo.

7. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud están afectados así:

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 00/42012	1-10	Nivel Inventivo
D2	Remigton Farmacia , 19 Ed. Editorial Panamericana tomo I paginas 371 a 373 y tomo II páginas 2226 a 2231 y 2446	1 – 10	Nivel Inventivo

8. Respuesta a los argumentos del señor solicitante

Argumentos con respecto al estudio de nivel inventivo o novedad

El señor solicitante argumenta que el "documento D1, no hace referencia alguna a ningún polimorfo de la sal de Tosilato".

Adicionalmente, reitera que las "posibles formas cristalina de un compuesto resultan impredecibles con relación al número de polimorfismos, su estabilidad y su comportamiento... De esta forma, un polimorfismo que presente propiedades mejoradas comprende una invención en sí, la cual, de acuerdo con su naturaleza intrínseca, cumple con el requisito de nivel inventivo".

Considera que el problema técnico planteado en la solicitud fue resuelta porque: "La modificación cristalina I de Sorafenib Tosilato, la cual, de acuerdo con las pruebas de estrés mecánico y disolución presentadas junto a la respuesta al oficio pasado No. 11305, corresponde a la estructura tridimensional termodinámicamente más estable de Sorafenib, permitiendo que esta pueda almacenarse por periodos largos antes de su administración, si afectar actividad biológica"

Se aclara al solicitante que es posible predecir si un compuesto tendrá diferentes formas cristalinas, gracias a simulaciones por computador las cuales han estado disponibles, al menos, desde Octubre de 2003 (1), si bien no es posible determinar cuales serán las características fisicoquímicas del polimorfo que se puede llegar a obtener, si incentiva la búsqueda de los mismos con el fin de obtener uno que tenga características fisicoquímicas diferentes de estabilidad y solubilidad.

Puesto que el hecho de que existan polimorfos que afecten la estabilidad y biodisponibilidad de un fármaco es de gran importancia para el campo farmacéutico, documentos básicos del área como D2, enseñan que es necesario contar con estudios enfocados específicamente a encontrar nuevos polimorfos durante los procesos de pre-formulación y se considera que esta tarea hace parte de los quehaceres rutinarios para el experto en la materia.

Y aunque el documento D1 no divulgue un polimorfo de la sal de tosilato, si especifica que el compuesto se encuentra en forma solida, lo cual implica que sería posible obtener diferentes ordenamientos cristalinos o amorfos del compuesto, considerando que adicionalmente para la fecha de prioridad existían herramientas

1 Sarah L. Price. "The computational prediction of pharmaceutical crystal structures and polymorphism". Advanced Drug Delivery Reviews 56 (2004) 301- 319
Expediente 07-31445 3er Art 45

que permitían conocer si un compuesto podría tener más de un ordenamiento molecular en su estado sólido y producir polimorfos, se considera obvio que se realice la tarea de rutina con el fin de obtener tales polimorfos.

Con respecto al problema técnico planteado en el capítulo descriptivo suministrado por el solicitante para obtener un compuesto más estable termodinámicamente a temperatura ambiente y al almacenamiento, y que lo hace adecuado para ser empleado en formulaciones farmacéuticas. No se considera la información suministrada por el solicitante sustente la resolución del problema técnico, pues las temperaturas de descomposición no son prueba de la estabilidad durante largos periodos de tiempo, así como tampoco lo hacen los datos de disolución.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante y presentarla por escrito

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ

Director de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
29 FEB 2012

Elaborado por: Gloria Angélica Sandoval P.

Revisado por: Jacqueline Alfonso Roza.

