

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

Señor Director

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-031445- -00012-0000

Fecha: 2012-05-28 11:05:57 Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 13

Trámite : 011

Evento : 378

Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 07.031.445

Asunto : Solicitud de Patente para:

FORMA TERMODINAMICAMENTE STABLE DE UNA SAL DE TOSILATO

Solicitante : BAYER SCHERING PHARMA AG

Fecha de Solicitud : 28 de Marzo de 2007

1. Yo, Luz Clemencia de PAEZ, obrando como apoderada del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al Oficio No. 03121 notificado por fijación en lista del 29 de Febrero de 2012.

2. Mediante el Oficio No. 03121 se puso en conocimiento del solicitante el informe del examen de fondo que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente.

3. De la solicitud de patente

El Examinador indica que la definición de un polimorfo debe darse en término de sus patrones del difractómetro de rayos X, IR o espectroscopia de Raman, y no simplemente señalando a cuál polimorfo específico corresponde.

4. Nivel inventivo

Para la evaluación de este requerimiento el Examinador ha citado el documento D1 (WO00/42012) con el documento D2: el libro Remington Farmacia. En este sentido, el Examinador concluye que no

es posible concluir que la identificación de la nueva forma cristalina envuelva actividad inventiva, como quiera que la molécula misma ya había sido sintetizada con anterioridad y no se demuestra un avance técnico real y tampoco un salto cualitativo a la regla técnica.

5. Respuesta a las objeciones

De este modo y con el objeto de atender las objeciones arriba mencionadas, se desean poner de presente los siguientes argumentos:

5.1. Modificación a una Solicitud en Trámite

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio compuesto de 9 reivindicaciones.

Así, siguiendo la observación del Examinador, se ha modificado la reivindicación 1 para incluir los picos del patrón de difracción de rayos X de acuerdo a la anterior reivindicación 2. De esta manera, se considera que la forma cristalina reclamada en el nuevo pliego reivindicatorio está correctamente caracterizada, y refleja los resultados del patrón de difracción de rayos X en polvo presentes en la tabla 2 y figura 2 de la presente solicitud.

5.2. Argumentos a favor del Nivel Inventivo de la presente solicitud

De acuerdo con el artículo 18 de la Decisión 486:

“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.”

Siguiendo entonces los lineamientos estipulados por la Decisión 486, es posible afirmar que una solicitud no puede verse afectada en su nivel inventivo por una anterioridad o una combinación de anterioridades si en dichas anterioridades no existían enseñanzas sobre dicho polimorfo y si el polimorfo reivindicado provee un efecto técnico inesperado.

De manera particular, el Instructivo de Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de Utilidad recientemente publicado por su Despacho menciona:

*“Si el polimorfo reivindicado es consecuencia obvia del establecer condiciones experimentales de rutina o si su estructura polimórfica es una alternativa que podía haber sido predicha confiablemente mediante modelos computacionales, en tal caso no se considera inventivo. Pero, **si gracias a su estructura cristalina, el polimorfo reivindicado soluciona de manera inesperada el problema técnico objetivo, por ejemplo porque presenta una eficacia farmacéutica superior a la de sus pares amorfos o a las de otros cristales, el polimorfo se considerará inventivo.**”*

*“Si no hay indicaciones en el estado de la técnica que pudieran inducir a la persona del oficio normalmente versada en la materia técnica, enfrentada al problema técnico de obtener una forma física alternativa de un compuesto conocido o modificar el polimorfo o el producto conocido para lograr un polimorfo tal como el reivindicado, **entonces la invención no es obvia, porque no hay algún conocimiento en el estado de la técnica que pudiera conducirla al polimorfo reivindicado y en consecuencia, el polimorfo tiene nivel inventivo¹.**”*

[negrita fuera del texto]

A partir de la lectura del texto anterior y de la transcripción que hace el mismo Examinador en el Oficio bajo estudio sobre la aplicación del método problema-solución a polimorfos (páginas 3 y 4 del Oficio en cuestión), respetuosamente disintimos de la manera como se adelantó el examen de patentabilidad en el presente caso, por cuanto lo concluido por el Señor Examinador contraría, no solo el método problema-solución, sino también y especialmente, los lineamientos de la Decisión 486, específicamente del artículo 18, como se demuestra continuación:

El Examinador claramente indica en el Oficio en cuestión:

“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 229 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.”

*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]carbonil]amino}fenoxi)-***

¹ SALAZAR LÓPEZ, José Luis.: “INSTRUCTIVO EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTES DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD”. Superintendencia de Industria y Comercio. 2012. Página 102

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.”

*“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.**”*

[negrita fuera del texto]

Con base en lo anterior, y de la manera más respetuosa, se desea poner de presente que no resulta procedente alegar como objeción el conocimiento existente que pueda existir del fenómeno de polimorfismo del compuesto en cuestión ni sobre las posibles maneras de llegar a nuevas o diferentes formas cristalinas del mismo, por cuanto al reconocer la aplicabilidad del método problema-solución por su Despacho, precisamente se está partiendo de la base que se trata de la evaluación correspondiente de la patentabilidad de las formas cristalinas de compuestos ya conocidos. Por lo tanto, lo verdaderamente relevante en este caso como en cualquiera otro relacionado con esta misma materia son las diferencias técnicas existentes entre los mismos y la forma como dichas diferencias colaboran para la solución del problema técnico.

Si se parte entonces, como en el presente caso, de que el polimorfismo era una característica ya conocida del compuesto evaluado y de que es conocido cómo es posible obtener nuevas formas cristalinas, no tendría sentido adelantar el método propuesto por su Despacho, pues la conclusión sobre la no patentabilidad de los compuestos reivindicados se podría adelantar al comprobarse que se trata de una nueva forma cristalina de un compuesto que tiene esta característica, pues las condiciones generales para obtener formas cristalinas ya son conocidas en el estado del arte.

Sin embargo, esta discusión ya fue analizada con anterioridad, por lo que el Instructivo de Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de Utilidad expedido por su Despacho **reconoce la patentabilidad de las formas cristalinas, con independencia de que el estado del arte haya revelado con anterioridad que el compuesto en cuestión puede tener formas cristalinas y que exista un conocimiento técnico general y básico sobre cómo llegar a ellas a partir de técnicas**.

Por lo tanto, cualquier referencia a una forma cristalina efectuada por un documento del estado del arte sin que incluya una adecuada caracterización técnica no puede entonces ser considerada como un antecedente válido del estado del arte, por cuanto a partir de la misma no sería posible efectuar

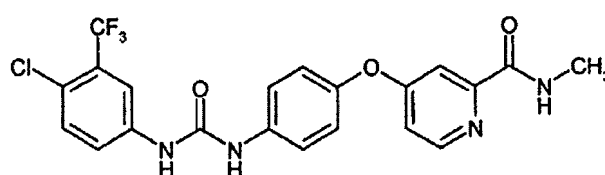
la comparación que necesariamente debe hacerse al momento de efectuar el examen de nivel inventivo.

Adicionalmente, el planteamiento del nuevo Instructivo de Patentes pareciera dejar sin fundamento el documento D2 como parte del estado del arte relevante para efectos del estudio de nivel inventivo de este tipo de invenciones, pues sus enseñanzas no se relacionan con la caracterización de una forma cristalina ni con que el mismo solucione o no un problema técnico determinado.

Por las anteriores razones, respetuosamente debemos apartarnos del análisis llevado a cabo por su Despacho, toda vez que claramente el mismo se encuentra motivado indebidamente y se aplica una regla jurídica que no se encuentra consagrada en nuestro ordenamiento jurídico.

Por otro lado, y con relación a la comparación de la invención frente al documento citado D1, se considera que el Examinador de la presente solicitud ha limitado su análisis de patentabilidad a afirmar que la forma polimórfica específica reivindicada en la presente solicitud presenta simplemente propiedades diferentes a la de la forma sólida del compuesto conocida en el estado del arte, ignorando los argumentos y las pruebas experimentales aportadas previamente.

En este sentido, resulta necesario recordar que el documento D1 (WO 00/042012), hace referencia al compuesto Sorafenib (4-{4-[[[4-color-3-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil] amino]fenoxi]-N-metilpiridin-2-carboxamida), identificado por la fórmula:



sin hacer referencia alguna a una forma cristalina específica de la sal de tosilato.

Así entonces, existe una diferencia significativa entre la modificación cristalina I de Sorafenib Tosilato reclamada y el compuesto enseñado en el documento D1, relacionada con una mayor estabilidad física, como fue demostrado en las pruebas de stress mecánico previamente presentadas ante su Despacho. En dicha prueba, se analizó la constitución cristalográfica de una muestra del polimorfo I de Sorafenib Tosilato mediante difracción en polvo por Rayos X y calorimetría de barrido diferencial, para posteriormente compararse con los resultados obtenidos para una muestra no tratada. En dicho caso, no se presentaron diferencias entre las dos muestras.

Posteriormente, se realizó el mismo procedimiento para el polvo del polimorfo II de Sorafenib Tosilato termodinámicamente metaestable y los resultados observados en el termógrafo de calorimetría de barrido diferencial mostraron un pico de cristalización exotérmica, indicando una

clara desestabilización del compuesto frente al stress mecánico. De esta forma, es posible concluir que el polimorfo II de Sorafenib Tosilato es mucho más sensible al stress mecánico en comparación con el polimorfo I de Sorafenib Tosilato termodinámicamente estable, **lo cual significa que este último puede almacenarse por periodos largos antes de su administración, sin afectar sus resultados farmacológicos.**

Por consiguiente, la presente solicitud proporciona la posibilidad de obtener un producto útil farmacológico, que corresponde a la forma termodinámicamente estable de los 3 polimorfos del Sorafenib Tosilato, teniendo en cuenta que las otras dos formas son metaestables. De esta forma, se supera el problema relacionado con la descomposición del compuesto durante su periodo de almacenamiento.

Por todo lo anterior, se considera que la forma cristalina de conformidad con la presente solicitud resulta superior sobre el compuesto enseñado en el arte previo y dado que las características ventajosas acá mencionadas no eran predecibles a partir de D1, éste no puede resultar un documento válido capaz de afectar el nivel inventivo de la presente solicitud, inclusive si se conoce de forma general la posibilidad del polimorfismo, toda vez que:

i) La persona medianamente versada en la materia sabe que las formas cristalinas de un compuesto **no pueden ser predichas** y por lo tanto no resultan obvias.

ii) Las diferencias en las propiedades de las formas cristalinas y polimorfos de un compuesto al ser comparados con otra forma del mismo no resultan predecibles.

iii) No existe una enseñanza general o sugerencia que permita predecir **cómo obtener** un polimorfo en particular y tampoco existe alguna enseñanza o sugerencia que permita **predecir y apreciar las propiedades** del polimorfo con respecto a la forma ya conocida.

Lo anterior, en la medida que aunque es usual que las sustancias solo presentan una única forma cristalina, es bien conocido que existen ciertas sustancias de interés farmacéutico que pueden presentar varias modificaciones cristalinas polimórficas. Sin embargo, puede resultar difícil calcular o predecir a partir de una teoría científica-matemática, o simulaciones por computador, junto con sus conocimientos usuales en formulación, estas posibles variaciones morfológicas y estructurales, así como sus respectivas propiedades físico-químicas, especialmente la estabilidad termodinámica o predecir un comportamiento diferente.

Igualmente, su Despacho debe considerar que el polimorfismo relevante de una sustancia órgano-química resulta impredecible con relación al número de polimorfismos, su estabilidad y su comportamiento. Por lo tanto, la identificación de las formulaciones polimórficas no es un trabajo de

rutina para el preformulador. De esta forma, el hallazgo de un polimorfismo que presente unas propiedades mejoradas no constituye un simple descubrimiento, sino que por el contrario cumple con los criterios necesarios para considerarlo una invención.

Del mismo modo, resulta relevante poner de presente que **una sustancia activa debe siempre satisfacer requerimientos adicionales más allá de sus propiedades farmacológicas con el fin de ser aceptada como medicamento**. Estos parámetros están relacionados en gran medida con la naturaleza fisicoquímica de la sustancia activa. Por lo tanto, existe la necesidad continua de alcanzar nuevas formas cristalinas de sustancias activas, las cuales puedan ser formuladas convenientemente para la administración a pacientes y que resulten puras y altamente cristalinas para cumplir con los requerimientos y especificaciones farmacéuticas exigidas.

Preferiblemente, dichos compuestos deben ser fácilmente obtenidos y deberán presentar características favorables de volumen, como por ejemplo secado, filtrabilidad, solubilidad, tasa de disolución intrínseca, estabilidad térmica e higroscopicidad.

Por lo tanto, y en línea con los argumentos presentados y con las disposiciones de la legislación actual en materia de patentes, consideramos que el estudio de patentabilidad no fue correctamente realizado y que contrario a lo que afirma el Examinador, la forma cristalina del compuesto Tosilato de (4-{4-[[{4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino}carbonil]amino]fenoxi]-N-metilpiridin-2-carboxamida reivindicada sí presenta nivel inventivo, teniendo en cuenta que la presente invención responde a una necesidad, presenta ventajas reales y que las enseñanzas de la anterioridad citada no lleva a un técnico versado en la materia a resolver el problema acá planteado y a obtener la presente invención, ya que no enseñan o sugieren las características técnicas esenciales relacionadas con la misma. En este sentido, resulta claro que a partir de la anterioridad citada no era posible para un técnico medio obtener de manera obvia y/o evidente el nuevo Tosilato de (4-{4-[[{4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino}carbonil]amino]fenoxi]-N-metilpiridin-2-carboxamida acá reivindicado.

Por lo tanto, se considera que la solicitud en estudio cumple con los requerimientos de patentabilidad tal como exige la Decisión 486 de la Comunidad Andina.

6. Conclusiones

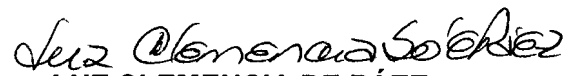
De esta manera, se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por el Examinador, de tal manera que solicitamos proceder al otorgamiento de la solicitud de patente. Respetuosamente, recordamos al Examinador que la patente no podrá ser negada con base en objeciones diferentes a las expuestas en la acción oficial **No. 03121**, toda vez que al no haber sido trasladadas a mi representada, dicha decisión violaría tanto el tenor literal del artículo 45 de la Decisión 486 como el derecho constitucional al debido proceso. En este evento, y con base en el inciso 2 del artículo 45,

respetuosamente solicitamos al Examinador expedir una nueva acción oficial que permita a mi representada contra argumentar las mismas o modificar la solicitud con el fin de cumplir los requisitos de patentabilidad.

7. **Anexos**

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por nueve (9) reivindicaciones.
- Formulario para modificaciones.

Señor Director,


LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén
T.P.A. No. 23.555

COLO-15846-845-018-0
COLO-14033-841-038-8
LLG\LLG\ID-218112\WPC15846
No. M-2012-218112\LLG

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	Espacio reservado para el adhesivo de radicación
---	--

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
MODIFICACIONES Y/O CORRECCIONES

1. Identificación del Trámite

☐ Error material	☒ Modificación a una Solicitud en trámite
☒ Patente de Invención	
☐ Patente de Modelo de Utilidad	
☐ Registro de Diseño Industrial	
☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados	

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐ Persona Jurídica ☒

BAYER SCHERING PHARMA AG

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐

Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número _____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Alemania	Muellerstrasse 178, 13353 Berlín.	Berlín
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
clientes@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

Apellidos y Nombre De Páez Luz Clemencia	Documento de identificación C.C. 35.456.344	Tarjeta profesional T.P.A. 23.555
---	--	--------------------------------------

Dirección y domicilio	Ciudad	
Carrera 4ª No. 72 –35	Bogotá	
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
clientes@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

4. Datos del trámite**Corrección:****Expediente No 07.031.445****Aparece****Debe ser****Modificación:****Modificación al capítulo reivindicatorio.**

Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 9 reivindicaciones y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.

Respetuosamente manifiesto que a pesar de eliminar materia del pliego reivindicatorio originalmente presentado, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud, beneficiándose de la fecha de prioridad inicialmente reivindicada.

**Modificación al capítulo descriptivo.****Modificación al resumen.****Modificación a los dibujos.****Modificación al solicitante.****5. Anexos**

Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación



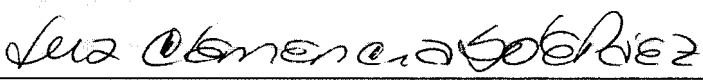
Poder, si fuere el caso.



Documento que contiene las modificaciones o correcciones.



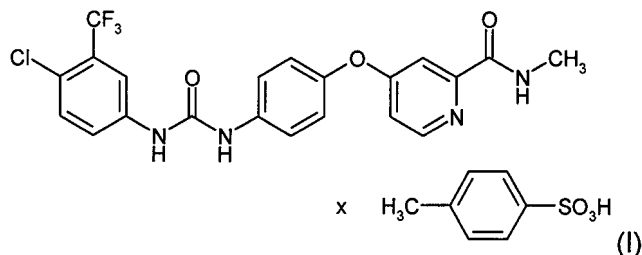
Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.

6. Firma	
Nombre y apellidos	Firma
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
C.C. 35.456.344 DE Usaquén	Tarjeta Profesional 23.555

LLG/NCA/WPC15846/ID-218269

Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula (I)



en el polimorfo I, caracterizado porque muestra en el difractómetro de rayos X un pico máximo en el ángulo 2 Theta que incluye los valores de 4,4; 10,7; 11,1; 11,4; 11,6; 12,2; 12,8; 13,2; 14,8; 16,5; 16,7; 17,7; 17,9; 18,8; 19,3; 19,6; 20,1; 20,5; 20,8; 21,5; 21,7; 22,3; 22,5; 22,9; 23,4; 23,7; 24,0; 24,5; 25,1; 25,4; 26,0; 26,4; 26,6; 27,0; 27,6; 28,2; 28,6; 28,8; 29,3; 29,6; 29,9; 30,8; 31,2; 31,6; 31,8; 32,1; 32,4; 32,7; 33,1; 33,8; 34,2; 34,6; 35,4; 35,7; 37,1.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizado porque muestra un pico máximo en cm^{-1} en el espectro IR que incluye los valores de 3390, 3289, 3256, 3212, 3144, 3113, 3080, 2943, 1908, 1724, 1689, 1630, 1611, 1598, 1558, 1529, 1506, 1485, 1458, 1419, 1401, 1327, 1310, 1281, 1256, 1239, 1220, 1189, 1182, 1132, 1117, 1032, 1009, 950, 939, 922, 879, 846, 822, 777, 748, 721, 711, 681, 662, 565, 553, 533, 513.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizado porque muestra un pico máximo en cm^{-1} en el espectro Raman que incluye los valores de 3113, 3100, 3068, 2986, 2951, 2925, 2817, 2577, 1723, 1689, 1613, 1606, 1556, 1529, 1506, 1442, 1419, 1401, 1369, 1328, 1310, 1278, 1267, 1245, 1212, 1186, 1163, 1134, 1117, 1032, 1010, 922, 880, 862, 824, 802, 789, 749, 722, 692, 683, 663, 637, 552, 492, 471, 445, 436, 423, 399, 390, 367, 313, 305, 292, 231.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizado porque muestra un pico máximo en cm^{-1} en el espectro FIR que incluye los valores de 495, 470, 458, 445, 436, 423, 408, 399, 368, 356, 321, 304, 291, 252, 238, 210, 173, 120, 114.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizado porque muestra un pico máximo en cm^{-1} en el espectro FIR que incluye los valores de 8820, 8407, 8186, 7182, 6934, 6664, 6494, 6087, 6030, 5988, 5934, 5881, 5747, 5648, 5338, 4984, 4914, 4791, 4691, 4573, 4399, 4312, 4275, 4208, 4088.

6. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo I de acuerdo a las reivindicaciones 1 a 6.

7. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la fórmula (I) fundamentalmente en el polimorfo I y sin fracciones significativas de otra forma del compuesto de la fórmula (I).
8. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7 que contiene más del 90 por ciento en peso del compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo I respecto a la cantidad total del compuesto de la fórmula (I) presente en la composición.
9. La composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 8 o 9, la cual comprende uno o más excipientes inertes, no tóxicos y farmacéuticamente aceptables.