

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. 07-031445- -00007-0000

Fecha: 2010-11-29 16:56:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 11

Tramite : 011

Evento : 378

Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 07031445
Asunto : CAMBIO DE NOMBRE - PATENTE PCT
**THERMODYNAMICALLY STABLE FORM OF BAY 43-9006
TOSYLATE**
Solicitante : BAYER SCHERING PHARMA AG
Clase : A61K 031/044, A61P 035/000, C07D 213/081
Fecha de Solicitud : 28 de Marzo de 2007

1. Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, me refiero al Oficio No. 11305 notificado por fijación en lista del 3 de Septiembre de 2010.

2. Mediante el Oficio No. 11305 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. Al respecto, atiendo a las observaciones de la manera siguiente:

2.1 Reivindicaciones de Uso

El Examinador considera que el contenido de las reivindicaciones 10-11 no es patentable, en la medida en que contempla los usos terapéuticos del compuesto.

2.2 Nivel inventivo

Para la evaluación de este requisito, el Examinador ha citado dos anterioridades:

- D1: WO 0042012 "Difenil ureas carboxiaril sustituidas como inhibidores de quinasa RAF"
- D2: "Remington Farmacia".

De acuerdo con el Examinador, proveer mas formas polimorfitas de Sorafenib resulta evidente para el técnico medio en la materia a la luz de la información partiendo del polimorfo de D1 y los mecanismos de formulación presentes en D2.

4 Respuesta a las objeciones

De este modo y con el objeto de atender las objeciones arriba mencionadas, se desean poner de presente las siguientes modificaciones, aclaraciones y argumentos, de conformidad con lo establecido en el artículo 34 de la Decisión 486:

4.1 Reivindicaciones de Uso (artículo 14 D486)

4.1.1 Se eliminan las anteriores reivindicaciones 8-11, 14-16 y 18-19 en cuanto a que el contenido de las anteriores reivindicaciones mencionadas trata del uso terapéutico del compuesto, las combinaciones y las reivindicaciones de método.

4.1.2 Se eliminan las anteriores reivindicaciones 22 y 23, teniendo en cuenta que la información reivindicada coincide con lo previamente estipulado en las nuevas reivindicaciones 13 y 14.

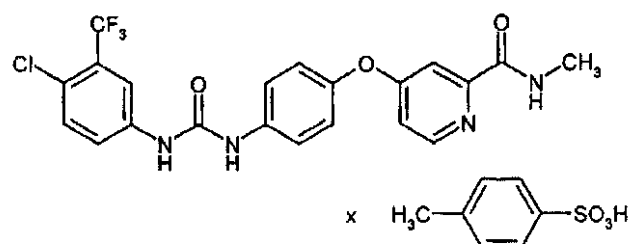
4.1.3 Se redactan las nuevas reivindicaciones 12 y 13 para indicar con claridad los pasos para obtener el resultado esperado para la solución del problema.

4.2 Nivel Inventivo (artículo 18 D486)

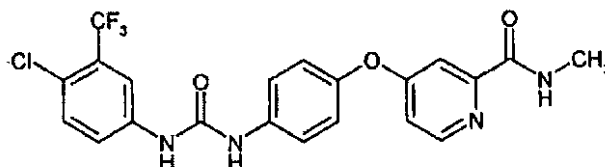
El Examinador cita los documentos D1 y D2 y manifiesta que la presente invención puede ser derivada de forma evidente a partir de las enseñanzas de dichos documentos.

A este respecto manifestamos nuestro desacuerdo con el análisis llevado a cabo y con las conclusiones derivadas del mismo y solicitamos la reconsideración de la objeción, con base en los siguientes argumentos:

4.2.1 La presente invención se refiere a una nueva forma del Sorafenib Tosilato: Tosilato de (4-{4-[(4-cluoro-3-(trifluorometil)fenil]amino}carbonil)amino]fenoxi}-N-metilpiridin-2-carboxamida), correspondiente al compuesto identificado por la formula:



Por el contrario, D1 (WO 00/042012) únicamente describe el compuesto Sorafenib: (4-{4-[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]fenoxi]-N-metilpiridin-2-carboxamida), identificado por la formula:



Pero sin referirse a ningún polimorfo específico de sal de Tosilato.

Aunque en general, las sustancias usualmente 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 y mediante 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.

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.

El problema a solucionar con la presente invención es el de encontrar una forma del compuesto Sorafenib Tosilato que presente propiedades físico-químicas constantes tales que permitan su producción a nivel industrial, su almacenamiento y administración. Teniendo en cuenta lo anterior, resulta imperativo encontrar la forma más estable de un compuesto ya que solo esta podrá asegurar que todas las propiedades y características relacionadas con su estabilidad, tasa de disolución, vida útil de almacenamiento y biodisponibilidad se mantengan constantes durante la producción, almacenamiento y posterior administración.

La solución a este problema técnico que resulte aplicable a la industria y que proporciona la posibilidad de obtener el resultado útil farmacológico mencionado en la descripción, la constituye el polimorfo I, que corresponde 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 elimina el problema de la descomposición del compuesto durante su periodo de almacenamiento, entre la producción y su administración. Así mismo, el polimorfo I presenta una tasa de disolución significativamente mayor en comparación con el polimorfo II, asegurando una mejor administración del compuesto farmacológico.

3

Para demostrar la superioridad del polimorfo I del Sorafenib Tosilato, se presentan a continuación los resultados de dos pruebas de laboratorio:

- Prueba de Stress Mecánico

Se pulverizaron 100 mg del polimorfo I de Sorafenib Tosilato en un mortero por 30 segundos con el objetivo de determinar la constitución cristalográfica de la muestra a través de un análisis farmacéutico por medio de difracción en polvo por Rayos X y calorimetría de barrido diferencial. Se compararon los resultados con aquellos de una muestra no tratada. No se observaron 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 reflejan un pico de cristalización exotérmica, indicando una clara desestabilización del compuesto frente al stress mecánico. De esta forma, fue 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, demostrando que este último puede almacenarse por periodos largos antes de su administración, sin afectar sus resultados farmacológicos.

- Prueba de Disolución

Se calculó la disolución aparente a través de un equipo de flujo celular de 1 mg para los polimorfos I y II de Sorafenib Tosilato a tres pH diferentes: pH 1, pH 4,5 y pH 6.8. Los datos obtenidos se presentan a continuación:

	pH 1	pH 4.5	pH 6.8
Polimorfo I	632 µg	156 µg	25 µg
Polimorfo II	371 µg	13 µg	17 µg

Los datos muestran claramente que la tasa de disolución del polimorfo I de Sorafenib Tosilato después de 14 minutos es significativamente mayor en comparación con el del polimorfo II.

De esta forma la invención proporciona una nueva forma cristalina de Sorafenib Tosilato, que corresponde a una novedosa estructura tridimensional más estable, en donde dicha forma cristalina nueva presenta propiedades diferentes y ventajas aplicables frente a las otras estructuras polimórficas previamente formuladas, alcanzando resultados mejorados que permiten su producción y aplicación farmacológica.

4

Por lo tanto, al contemplar los argumentos anteriores se puede observar que las anterioridades no contienen indicio o enseñanza alguna que permita derivar de manera obvia y/o evidente la presente invención a una persona medianamente versada en la materia y por ende, no puede considerarse como anterioridades válidas.

5. Conclusión:

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

6. Anexos:

- Nuevo pliego reivindicatorio, conformado por catorce (14) reivindicaciones.
- Formulario para modificaciones.

Señora Directora,

Luz Clemencia Sobkés
LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén T.P.A. No. 23.555

COLO-15846-845-018-0
COLO-14033-841-038-8
LLGILLGND-182917WPC15846
No. M-2010-182917LLG

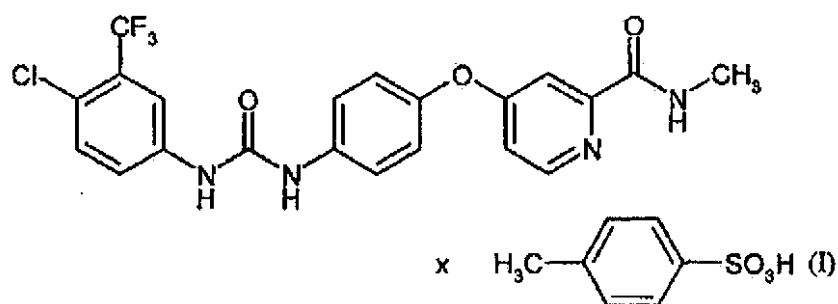
S

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1	SOLICITUD DE: ☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud	
2 SOLICITANTE	Nombre: BAYER SCHERING PHARMA AG Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Alemania. Dirección: Muellerstrasse 178, 13353 Berlín, Alemania. Domicilio: Berlín, Alemania 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 PAEZ Dirección: Carrera 4ª No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 217 92 11 E-mail: cavelier@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: <u>35.456.344</u> TP <u>23.555</u>
4	Número de expediente: <u>07.031.445</u>	
5	Descripción de la corrección o modificación solicitada: Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 14 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud de patente y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.	
6	Comprobante de pago No. <u>10-97.026</u> Fecha: <u>16 de noviembre de 2010</u> Comprobante de pago No. <u>10-97.051</u> Fecha: <u>16 de noviembre de 2010</u> Comprobante de pago No. <u>10-99.044</u> Fecha: <u>22 de noviembre de 2010</u>	
7	Anexos ☐ Comprobante de pago de la tasa por \$114.000, por concepto de modificaciones. ☒ Comprobante de pago por 4 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$104.000.oo. ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.	
8	NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ FIRMA: <u>Luz Clemencia de Paez</u> C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P.A. 23.555	

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



en el polimorfo I.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizado porque muestra en el difractómetro de rayos X un pico máximo de 14.8 en el ángulo 2 Theta.
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizado porque muestra un pico máximo de 1724 cm⁻¹ en el espectro IR.
4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizado porque muestra un pico máximo de 1723 cm⁻¹ en el espectro Raman.
5. Una preparación del compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo I, que comprende procesar el compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo II en un disolvente inerte hasta la conversión cuantitativa al polimorfo I.
6. La preparación del compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo I de la reivindicación 5, en la que el compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo II se procesa en un disolvente inerte y se siembra con cristales del compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo I.
7. La preparación del compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo I, en la que el compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo II se calienta hasta de 195 a 222°C a una velocidad de calentamiento de 10 a 30°C por minuto y posteriormente se enfría a de 10 a 30°C a una velocidad de enfriamiento de 1 a 4°C por minuto.
8. 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).
9. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8 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.

10. La composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 8 a 9, que comprende uno o más excipientes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados.
11. Un compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo I, que puede obtenerse al: 1) disolver o suspender el compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo II en un disolvente inerte, y; 2) agitándolo o revolviéndolo hasta la conversión cuantitativa al polimorfo I.
12. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 11, que puede obtenerse al: 1) disolver o suspender el compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo II en un disolvente inerte, y 2) sembrarlo con cristales del compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo I.
13. Una combinación que comprende el compuesto de la fórmula (I) en el polimorfo I y uno o más agentes farmacéuticos distintos.
14. La combinación de acuerdo con la reivindicación 13 en la que el uno o más agentes farmacéuticos distintos son agentes citotóxicos, inhibidores de la transducción de señales, agentes anti-cancerosos, o antieméticos.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 97,026
FECHA : NOVIEMBRE 16 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-031445- -00007-0000

Fecha: 2010-11-29 16:56:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 11

**** CONSIGNACION ****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	146320742	16/11/2010	43,729,000.00

**** CONCEPTO ****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	1,000.00
	TOTAL :	\$ 1,000.00

SON: MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

colo: 15846-845-018-0

a

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800174089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 97,051
FECHA : NOVIEMBRE 16 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 07-031445-00007-0000

Fecha: 2010-11-29 16:56:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 11

***** C O N C E P T O *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	146320742	16/11/2010	43,729,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS
			TOTAL : \$ 20,000.00

SON: VEINTE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

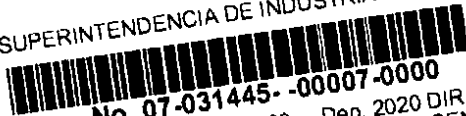
Colo: 15846-845-018-0

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800174000

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 99,04
FECHA : NOVIEMBRE 22 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-031445-00007-0000

Fecha: 2010-11-29 16:56:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 11

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754397	146320753	22/11/2010	62,139,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. REENTISTIDO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-06 PRORROGA DE TERMINOS	*** N.CREACION PRORROGA DE TERMINOS 0	83,000.00
	TOTAL :	\$ 83,000.00

SON: OCHENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO: 15 846-845-018-0