

GÓMEZ-PINZÓN ZULETA

Doctor

José Luis Salazar López

Director de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio
Ciudad

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-028925- -00022-0000

Fecha: 2012-04-23 15:45:08 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 9

Ref.: Radicación: 07-28925
Trámite: 011
Evento: 378
Actuación: 519
Oficio: 19555
Solicitante:
Título:

BAYER PHARMACEUTICALS CORPORATION
NUEVAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE
COMPRENDEN ÁCIDO 4-(4-(3-(4-CLORO-3-
TRIFLUOROMETIL-FENIL)-UREIDO)-3-FLUORO-
FENOXI)-PIRIDIN-2-CARBOXILICO PARA EL
TRATAMIENTO DE TRASTORNOS
HIPERPROLIFERATIVOS

MAURICIO JARAMILLO CAMPUZANO, identificado como aparece al pie de mi firma, obrando en calidad de apoderado de la solicitante tal como aparece en el poder que obra en el expediente de la referencia, atentamente y de conformidad con el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, me permito dar respuesta al Oficio No. 19555 proferido por ese Despacho, de conformidad con los siguientes argumentos:

1. Argumentos

1.1. Reivindicaciones

La solicitante desea modificar las reivindicaciones eliminando los hidratos y solvatos de la Fórmula I y limitar la "matriz farmacéuticamente aceptable" de acuerdo con la nueva reivindicación 3. La "matriz" ha sido redefinida como un "excipiente capaz de disolver o dispersar el compuesto de Fórmula I" y el uso de la palabra "comprende" ha sido eliminado. El ámbito de la relación ponderal de las reivindicaciones 5 y 7 ha sido insertado en la cláusula independiente.

Se acompaña como adjunto la versión de las nuevas reivindicaciones enmendadas, las cuales superan las objeciones sobre claridad del oficio que se contesta a través del presente documento.

1.2. Arte Previo - Novedad - Reivindicaciones de composición 1-13 enmendadas

El documento CO 06-5884 corresponde a la solicitud Internacional WO 2005/009961, la cual no divulga que el compuesto de la Fórmula I pueda formar dispersiones sólidas.

La divulgación de composiciones farmacéuticas basadas en el compuesto de la Fórmula I aparece en las páginas 31-40 de WO 2005/009961. La descripción en WO 2005/009961 provee enseñanzas generales indicando procedimientos convencionales que pueden usarse para preparar formulaciones farmacéuticas con el compuesto de Fórmula I. No se hace mención de dispersiones sólidas o

GÓMEZ-PINZÓN ZULETA

técnicas conocidas en el arte para preparar dispersiones sólidas tales como aquellas divulgadas en la presente solicitud, tal como se repite a continuación:

"La dispersión sólida de la invención se prepara de acuerdo con los métodos conocidos en el arte de la fabricación de dispersiones sólidas, tales como tecnología de fusión/ablandamiento, extrusión por termofusión (hot melt extrusion), recubrimiento por termofusión (hot melt coating), aglomeración (prilling), congelamiento, evaporación de solvente (por ejemplo por liofilización (freeze drying), secado por asperjado, secado al vacío, estratificación de polvos, gránulos o pellas y granulación en lecho fluido), coprecipitación, tecnología de fluidos supercríticos y método de hilado electrostático (electrostatic spinning) (Final de la página 6 de WO 2006/026500)."

Adicionalmente, lo divulgado en WO 2005/009961 incluso no menciona los excipientes (previamente referidos como agentes de matriz) ahora reivindicados como polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa.

Los ingredientes farmacéuticos usados comúnmente son enumerados en la descripción. Aquellos relevantes para tabletas sólidas son repetidos más abajo:

- materiales ligantes (ejemplos incluyen, pero no están limitados, a polímeros, gomas naturales y sintéticas, poliacrilatos, poliuretanos, siliconas, polisiloxanos y copolímeros de estireno-butadieno);
- agentes encapsulantes (ejemplos incluyen, pero no están limitados, a gelatina y ftalato/acetato de celulosa);
- anti-adherentes de tabletas (ejemplos incluyen, pero no están limitados, a estearato de magnesio y talco);
- aglutinantes de tabletas (ejemplos incluyen, pero no están limitados, a acacia, ácido algínico, carboximetilcelulosa sódica, azúcar compresible, etilcelulosa, gelatina, glucosa líquida, metilcelulosa, y almidón pregelatinizado);
- diluyentes de tabletas y cápsulas (ejemplos incluyen pero no están limitados a fosfato dibásico de calcio, caolín, lactosa, manitol, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, carbonato de calcio precipitado, carbonato de sodio, fosfato de sodio, sorbitol y almidón);

La síntesis de tabletas se describe como sigue:

*"**Tabletas:** Se prepara un gran número de tabletas por procedimientos convencionales de tal manera que la unidad de dosificación fue 100 mg de ingrediente activo, 0,2 mg de dióxido de silicio coloidal, 5 mg de estearato de magnesio, 275 mg de celulosa*

microcristalina, 11 mg de almidón, y 98,8 mg de lactosa. Recubrimientos acuosos y no acuosos apropiados pueden aplicarse para incrementar la palatabilidad, mejorar la elegancia y estabilidad o retardar la absorción."

"Tabletas/Cápsulas de Liberación Inmediata: Estas son formas de dosificación oral sólidas preparadas por procesos novedosos y convencionales. Estas unidades son tomadas oralmente sin agua para disolución inmediata y entrega de la medicación. El ingrediente activo se mezcla en un líquido conteniendo un ingrediente tal como azúcar, gelatina, pectina y edulcorantes. Estos líquidos son solidificados en tabletas o cápsulas sólidas por técnicas de secado por liofilización (freeze drying) y extracción de estado sólido (solid state extraction). Los compuestos activos pueden ser comprimidos con azúcares y polímeros viscoelásticos y termoelásticos o componentes efervescentes para producir matrices porosas destinadas a una liberación inmediata, sin la necesidad de agua."

Como puede observarse, no se hace mención a polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosa. Por lo tanto, la referencia D4 no anticipa las reivindicaciones. Aún si los excipientes fueran mencionados, no hay indicación alguna para formar dispersiones sólidas con estos excipientes. Las dispersiones sólidas son conocidas en el arte como distintas de las mezclas físicas de dos componentes en que la dispersión sólida puede consistir en una fase homogénea sencilla (reivindicación 14). En una dispersión sólida, el compuesto de Fórmula I se acomoda dentro del retículo cristalino del excipiente/matriz y puede permanecer en una forma amorfa (reivindicación 15). La propensión para el compuesto de Fórmula I y un excipiente/matriz para formar una solución sólida es una materia complicada que involucra propiedades químicas, cristalográficas y cuánticas de las sustancias en cuestión. Algunos compuestos no formarán una dispersión sólida cualquiera debido a diferencias en tamaño molecular y electronegatividad.

Las reivindicaciones 17-22 (reivindicaciones 13-18 enmendadas) no fueron rechazadas por falta de novedad.

1.3. Arte Previo - Altura inventiva - Reivindicaciones de composición 1-12 enmendadas

La memoria descriptiva ya provee evidencia de altura inventiva (Figura 1) para las dispersiones sólidas reivindicadas en las cláusulas 1-12. Esta evidencia está en la forma de una mejora inesperada en la velocidad de disolución de las dispersiones sólidas definidas en estas reivindicaciones.

La solicitante presenta más abajo evidencia adicional de una mejora inesperada en la biodisponibilidad del agente activo (compuesto de Fórmula I) cuando una dispersión sólida es consistente con aquellas definidas en las reivindicaciones 1-12.

Rat Solution, Suspension, and Coprecipitate PK

Kinetic parameters in rats following oral administration of different formulations.

	tylose suspension (0.5 %)			Solution (soluto: 40, ethanol: 10)			coprecipitate		
dose {mg/kg}	2	10	50	2	10	50	2	10	50
AUC {mg·h/L}	4.05	13.9	30.1	10.3	66.2	571	9.82	48.6	152
C _{max} {mg/L}	0.335	1.11	2.24	0.97	5.71	26.0	1.00	5.28	12.7

Conclusion:

- Similar exposure (2 and 10 mg/kg) following administration of solution and coprecipitate (dose-proportional increase of C_{max} and AUC).
- AUC and C_{max} approx. 3-5 fold higher following administration of coprecipitate compared with suspension at all doses.

El “coprecipitado” es una dispersión sólida con un excipiente polivinilpirrolidona consistente con las reivindicaciones 1-12 enmendadas. Como la conclusión anterior indica, el coprecipitado/dispersión sólida alcanza alta biodisponibilidad, expresado como AUC (área bajo la curva) y Cmax, que es comparable a una solución del agente activo a concentraciones bajas. Esto es notable ya que el compuesto activo de Fórmula I está ya disuelto/solubilizado en la solución de soluto/etanol. Los resultados son más impresionantes cuando se comparan con otra formulación sólida, una suspensión de tilosa. La biodisponibilidad lograda con la dispersión sólida de esta invención es 3 -5 veces mayor que la obtenida con suspensión de tilosa. Mientras que una biodisponibilidad mejorada es el objetivo cuando se busca mejorar la solubilidad con una dispersión sólida, el alto nivel logrado (comparable a una solución) no era esperado.

Una Tabla que resume los elementos de la invención se provee más abajo.

	Elementos de la Reivindicación 1	D4	D5
a)	Compuesto de la Fórmula I o sales del mismo.	SI	NO
b)	Excipientes PVP, HPC, HPMC	NO	SI
c)	Combinación de a) y b)	NO	NO
d)	Dispersión sólida de a) y b)	NO	NO
e)	Proporción de a) a b) 1:0,5 y 1:20	NO	NO
f)	Resultados inherentes inesperados: disolución mejorada y biodisponibilidad mejorada	NO	NO

La Tabla anterior incluye elementos de la invención que son novedosos y que no fueron tratados por el examinador. No existe indicio en cualquiera de las referencias D4 o D5 para combinar el compuesto de Fórmula I con polivinilpirrolidona/hidroxipropilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosa. Además, no existe indicio de que esta combinación formará una dispersión sólida. Si se asume que podría ser obvio para una persona con conocimientos medios en el arte intentar formar una dispersión sólida, no existe indicación alguna para usar las proporciones descritas y no existe indicio de que la dispersión sólida

formada tendría las excelentes propiedades de disolución y biodisponibilidad encontradas.

La preparación de dispersiones sólidas es impredecible, requiriendo compatibilidad entre el agente activo y la matriz de excipientes al nivel molecular respecto de tamaño, carga y valencia.

Aún cuando una dispersión sólida se forma, esto puede no proveer mejoras en la solubilidad y biodisponibilidad. La referencia D5 provee información general acerca del incremento en la solubilidad de la droga a través de la preparación de dispersiones sólidas. La publicación no provee una indicación precisa sobre si las dispersiones sólidas pueden formarse con el compuesto de Fórmula I, o si la solubilidad o biodisponibilidad mejoraría a través de una dispersión sólida. La referencia D5 reconoce que no todas las drogas pueden formar una dispersión sólida en la página 49, renglones 9-13, de la sección 2.2.1.2., donde se declara: *"Pueda o no ser utilizada una solución sólida dada como una estrategia de dosificación, dependerá no solamente en la solubilidad mutua de los dos componentes sino también en la dosis de la droga."*

La solicitante mantiene que la formación de la dispersión sólida sola satisface la altura inventiva dado que no hay indicación en el arte de que el compuesto de Fórmula I es suficientemente compatible con la polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosa para formar una dispersión sólida. Claramente no existe indicación alguna de que esta dispersión sólida lograría las altas velocidades de disolución y biodisponibilidad evidenciadas por los datos presentados en la Figura I de la solicitud y la Tabla anterior.

1.4. Arte Previo - Altura inventiva - Reivindicaciones de método 13-18

La Tabla inferior resume los elementos de las reivindicaciones de método.

	Elementos de la Reivindicación 13	D4	D5
a)	Compuesto de la Fórmula I o sales del mismo.	SI	NO
b)	Excipientes PVP, HPC, HPMC	NO	SI
c1)	Extrusión por termofusión con una combinación de a) y b)	NO	NO
c2)	Técnica por solución con una combinación de a) y b)	NO	NO
d1)	Extrusión por termofusión a 160-200°C	NO	NO
d2)	Técnica por solución con metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, acetona y mezclas	NO	NO
e)	Relación ponderal de a) a b) = 1:0.5 y 1:20	NO	NO

Ninguna de las referencias D4 o D5 muestra o sugiere que el compuesto de Fórmula I y los excipientes (polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o una combinación de los mismos) son miscibles cuando funden o que pueden ser extrudidos conjuntamente sin degradación. Tampoco hay indicio alguno para usar una temperatura de extrusión en el ámbito de 160-200 °C.

GÓMEZ-PINZÓN ZULETA

Adicionalmente, ninguna de las referencias D4 o D5 muestra o sugiere que el compuesto de Fórmula I y los excipientes (polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o una combinación de los mismos) puedan ser disueltos en y separados de un solvente común. No hay indicación clara alguna que metanol, etanol, n-propanol, isopropanol y acetona puedan funcionar como solvente común.

La referencia D5 menciona que no todos los productos farmacéuticos satisfarán estos requerimientos. El método de termofusión (hot melt) requiere que el producto farmacéutico y el excipiente sean miscibles en su forma fundida (ver página 51, renglones 3-5 de la sección 3.1.1), también deben ser termoestables bajo estas condiciones de proceso, (ver página 51, renglones 17-19 de la sección 3.1.1). El método por solvente descrito requiere que ambos, el producto farmacéutico y la matriz, se disuelvan en un portador solvente común que pueda ser evacuado bajo vacío (ver página 51, renglones 25-27 de la sección 3.1.2).

El documento D5 no provee una base para presumir o predecir si el compuesto de Fórmula I puede estar acompañado con polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o una combinación de los mismos para formar una dispersión sólida por los métodos reivindicados.

2. Fundamentos de Derecho

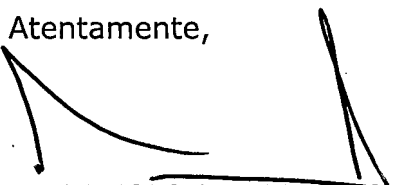
Fundamento la presente solicitud, en las siguientes normas legales:

- 2.1. Decisión 486 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena.
- 2.2. Manual para el Examen de Solicitudes de Patente
- 2.3. Las demás normas concordantes.

3. Notificaciones

Informo que mi representada y el suscrito recibiremos notificaciones en la secretaría de su Despacho o en mi oficina de abogado, situada en la Calle 67 No. 7-35, oficina 1204 de Bogotá D.C., teléfono 3192900, fax 3210295.

Atentamente,

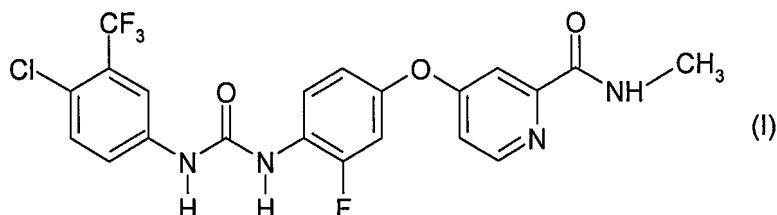


MAURICIO JARAMILLO C.
C.C. No. 80'421,942 de Usaquén
T.P. No. 74,555 del C.S.J.
JBS

Adjunto: Lo anunciado.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para aplicación oral que es una dispersión sólida que consiste del compuesto metilamida del ácido 4{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-ureido]-3-fluoro-fenoxi}-piridin-2-carboxílico de la Fórmula I:



o una sal del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable capaz de disolver o dispersar el compuesto de Fórmula I que es hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o una combinación de las mismas, en la cual la relación ponderal del compuesto de la fórmula I y sal del mismo, calculado como base libre de solvente, respecto de dicho excipiente farmacéuticamente aceptable capaz de disolver o dispersar el compuesto de Fórmula I está entre 1:0,5 y 1:20.

2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual el excipiente es polivinilpirrolidona.

3. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual el excipiente es hidroxipropilcelulosa.

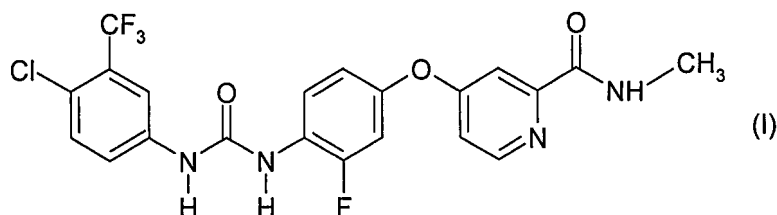
4. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, la cual consiste adicionalmente en croscarmelosa sódica, almidón glicolado sódico, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, almidón, celulosa microcristalina o una combinación de los mismos.

5. La composición de acuerdo con la reivindicación 2, la cual adicionalmente consiste en croscarmelosa sódica.

6. La composición de acuerdo con la reivindicación 2, la cual adicionalmente consiste en almidón glicolado sódico.

7. La composición de acuerdo con la reivindicación 2, la cual adicionalmente consiste en croscarmelosa sódica y celulosa microcristalina.
8. La composición de acuerdo con la reivindicación 3, la cual adicionalmente consiste en croscarmelosa sódica.
9. La composición de acuerdo con la reivindicación 3, la cual adicionalmente consiste en un azúcar, alcohol de azúcar o ciclodextrina seleccionada del grupo que consiste en sucrosa, lactosa, fructuosa, maltosa, rafinosa, sorbitol, lactilol, manitol, maltitol, eritritol, treitol, adonitol, arabitol, xilitol, dulcitol, inositol, trehalosa, isomaltosa, inulina, maltodextrina, β -ciclodextrina, hidroxipropil- β -ciclodextrina, sulfobutil éter de ciclodextrina, o combinaciones de los mismos.
10. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual la dispersión sólida es homogénea.
11. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, la cual contiene el compuesto de la Fórmula I en forma amorfa.
12. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, la cual está en la forma de una tableta, una cápsula, un polvo, un granulado o sachet.
13. Un proceso para la preparación de una composición de acuerdo con la reivindicación 1, que consiste en cualquiera de:

extrudir por extrusión del material fundido en caliente en un extrusor a una temperatura de 160 °C a 200 °C, el compuesto de Fórmula I:



o una sal del mismo, con al menos con un excipiente farmacéuticamente aceptable capaz de disolver o dispersar el compuesto de Fórmula I que es polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o una combinación de las mismas; o

una técnica de evaporación de solventes, en la cual el compuesto de Fórmula I o una sal del mismo y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable capaz de disolver o dispersar el compuesto de Fórmula I, que es polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o una combinación de las mismas, se disuelven en un solvente seleccionado del grupo que consiste en metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, acetona y mezclas de los mismos, hasta que todos los polvos estén en solución, seguido de evaporación del solvente hasta sequedad.

14. El proceso de acuerdo con la reivindicación 13, en el cual la dispersión sólida se prepara por extrusión de fusión en caliente.

15. El proceso de acuerdo con la reivindicación 13, en el cual la dispersión sólida se prepara por una técnica de evaporación de solventes.

16. El proceso de acuerdo con la reivindicación 15, en el cual el solvente es una mezcla de etanol y acetona.

17. El proceso como es reivindicado en las reivindicaciones 13 a 16, en el cual la composición se trata además con un paso de procesamiento adicional, el cual es molienda, tamizado, compactación con rodillos, trituración, selección, mezclado, o una combinación de los mismos.

18. El proceso como es reivindicado en las reivindicaciones 13 a 17, con el paso adicional de conformar la composición para formar una mezcla y darle forma a esta mezcla de tabletas, cápsulas rellenas o sachets.

9