

173

176

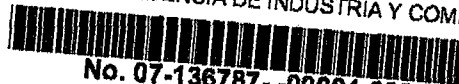
Señores,

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E.

S.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-136787-00004-0000

Fecha: 2009-07-08 16:51:07

Dep. 2020 NUECREACIONI

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 379 FASENACIONALI

Act. 538 PETICION

Folios: 2

Ref.: Expediente No. 07-136.787

Solicitud de Patente de Invención titulada: "FORMULACIONES FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN INMEDIATA Y CON UNA CARGA DE DROGA ELEVADA DE (4-CLOROFENIL)[4-(4-PIRIDILMETIL)FTALAZIN-1-IL] MICRONIZADO, Y SUS SALES".

Solicitante: BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT.

Nuestra Ref.: P2007/000209

SOLICITUD DE EXAMEN DE PATENTABILIDAD SEGÚN
EL ARTÍCULO 44 DE LA DECISION 486, GACETA No. 600

J. IAN RAISBECK, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, respetuosamente me permito solicitar que se examine si la invención reúne los requisitos de patentabilidad previstos en la misma, dando cumplimiento a lo establecido en el artículo 44 de la Decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina. Adjunto recibo por el monto de \$452.000 pesos para cubrir la tasa correspondiente, según la Resolución No. 55819 del 26 de Diciembre de 2008.

Atentamente,

J. IAN RAISBECK
C.C. 79.376.996 de Bogotá
T.P. 135.799

Anexo: Recibo por \$452.000 pesos

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-136787-00004-0000

Fecha: 2009-07-08 16:51:07 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATIENTE IYII Eve: 379 FASE NACIONAL II
Act. 538 PETICION Folios: 2

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 47,665
FECHA : JULIO 1 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARIE RAISBEX	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	110378903	01/07/2009	7,760,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		85 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN	452,000.00
		TOTAL :	\$ 452,000.00

SON: CUATROCIENTOS CINCUENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

200

128



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 07-136787

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No 600 DE

FECHA 30 DE ENERO DE 2009 EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA LEY

EXPIRA EL 29 DE ABRIL DE 2009

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI _____ **NO** _____ **X** _____



179

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification 6 : C07D 401/06, A61K 31/50, C07D 401/12, 403/06, 401/14, C07F 5/02, C07D 413/14, 405/14, 471/04		A1	(11) International Publication Number: WO 98/35958
			(43) International Publication Date: 20 August 1998 (20.08.98)
(21) International Application Number: PCT/EP98/00764		Wilmington, MA 01887 (US). WOOD, Jeanette [NZ/CH]; Mühleweg 15, CH-4105 Biel-Benken (CH).	
(22) International Filing Date: 11 February 1998 (11.02.98)		(74) Agent: BECKER, Konrad; Novartis AG, Patent- und Markenabteilung, Lichtstrasse 35, CH-4002 Basel (CH).	
(30) Priority Data: 315/97 13 February 1997 (13.02.97) CH		(81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(71) Applicant (for all designated States except AT US): NOVARTIS AG [CH/CH]; Schwarzwaldallee 215, CH-4058 Basel (CH).		Published With international search report. Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.	
(71) Applicant (for AT only): NOVARTIS-ERFINDUNGEN VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.B.H. [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1235 Vienna (AT).			
(72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): BOLD, Guido [CH/CH]; Bleumathöhe 16, CH-5073 Gipf-Oberfrick (CH). FREI, Jörg [CH/CH]; Buechring 36, CH-4434 Hölstein (CH). TRAXLER, Peter [CH/CH]; Bündtenring 3, CH-4124 Schönenbuch (CH). ALTMANN, Karl-Heinz [DE/CH]; Tannenweg 5, CH-4153 Reinach (CH). METT, Helmut [DE/DE]; Freiburgerstrasse 21, D-79395 Neuenburg (DE). STOVER, David, Raymond [US/US]; 11 Nelson Way,			
(54) Title: PHTHALAZINES WITH ANGIOGENESIS INHIBITING ACTIVITY			
(I) (I*) (I**)			
(57) Abstract			
The invention relates to compounds of formula (I), wherein r is 0 to 2, n is 0 to 2; m is 0 to 4; R₁ and R₂ (i) are in each case a lower alkyl, or (ii) together form a bridge in subformula (I*) or (iii) together form a bridge in subformula (I**), wherein one or two of the ring members T₁, T₂, T₃, and T₄ are nitrogen, and the remainder are in each case CH; A, B, D, and E are N or CH, wherein not more than 2 of these radicals are N; G is lower alkylene, acyloxy- or hydroxy-lower alkylene, -CH₂-O-, -CH₂-S-, -CH₂-NH-, oxa, thia, or imino; Q is methyl; R is H or lower alkyl; X is imino, oxa, or thia; Y is aryl, pyridyl, or (un)substituted cycloalkyl; and Z is mono- or disubstituted amino, halogen, alkyl, substituted alkyl, hydroxy, etherified or esterified hydroxy, nitro, cyano, carboxy, esterified carboxy, alkanoyl, carbamoyl, N-mono- or N,N-disubstituted carbamoyl, amidino, guanidino, mercapto, sulfo, phenylthio, phenyl-lower alkylthio, alkylphenylthio, phenylsulfinyl, phenyl-lower alkylsulfinyl, alkylphenylsulfinyl, phenylsulfonyl, phenyl-lower alkylsulfonyl, or alkylphenylsulfonyl; and wherein the bonds characterized by a wavy line are either single or double bonds; or an N-oxide of said compound with the stipulation that, if Y is pyridyl or unsubstituted cycloalkyl, X is imino, and the remaining radicals are as defined, then G is selected from the group comprising lower alkylene, -CH₂-O-, -CH₂-S-, oxa and thia; or a salt thereof. The compounds inhibit angiogenesis.			

~~112~~
Tween® 80 (polyoxyethylene sorbitan mono-oleate, Atlas Chem. Ind., Inc., USA, supplied by Fluka, Switzerland) and ground in a wet pulverizer to produce a particle size of about 1 to 3 μm . 0.43 g portions of the mixture are then introduced into soft gelatin capsules using a capsule-filling machine.

Example 87: Formulation in Klucel:

After micronization, the compound from Example 62 is formulated in aqueous Klucel HF (0.5%), active ingredient (free base) being present in a concentration of 7 mg/ml. Estimates of particle size lay at a mean of about 5 μm , within a range of about 3 to 12 μm .

dose–regimen studies indicated that optimum efficacy was achieved when drug plasma levels exceeded 50–100 ng/ml (0.13–0.25 μ M) for at least 12 h post-administration [30]. In phase I clinical studies in patients with advanced solid tumors and acute myelogenous leukemia, SU11248 showed linear pharmacokinetics and 50 mg daily oral dosing were sufficient to achieve target drug plasma levels [31–33]. Dose-limiting toxicities were fatigue/asthenia, hypertension, nausea and vomiting. Preliminary evidence of activity and efficacy have supported further clinical studies, with a recommended dose cycle of 50 mg/day for 2 weeks, followed by a 2-week wash-out period, and it remains to be seen if such a treatment regimen will provide efficacy together with acceptable tolerability.

3.2. ZD6474

Another first-generation compound is ZD6474 (AstraZeneca; Fig. 1), which resembles the ErbB-1 kinase inhibitor, Iressa (AstraZeneca), in being structurally based upon a quinazoline template [34]. This compound potently inhibits VEGF-R2 (IC_{50} 17 ± 3 nM) and ErbB1 (EGFR or HER-1; IC_{50} 16 ± 3 nM), as well as VEGF-R1 (IC_{50} 83 ± 9 nM), VEGF-R3 (IC_{50} 233 ± 52 nM), c-Abl (IC_{50} 86 ± 21 nM), c-Src (IC_{50} 186 ± 19 nM), c-Kit (IC_{50} 343 ± 76 nM), PDGFR- β (IC_{50} 477 ± 84 nM), and Tie-2 (IC_{50} 567 ± 27 nM) at sub-micromolar concentrations [22]. The compound possesses good biopharmaceutical properties, resulting in an excellent pharmacokinetic profile and, as a result of VEGF and EGF inhibition, efficacy as an anti-angiogenic and anti-tumor agent following oral administration to animals [35,36]. In phase I studies, ZD6474 was well tolerated upon chronic, once daily treatment at doses up to 500 mg/day (C_{max} 840 nM), with dose-limiting toxicities of diarrhoea, hypertension, thrombocytopenia and prolongation of cardiac QT interval [37,38]. The mechanism of this latter toxicity is unknown and could be of future concern, whereas less serious adverse events include diarrhoea, proteinuria, and acneiform skin rash, which is a characteristic side-effect of EGFR inhibitors [39]. Notwithstanding, ZD6474 has an acceptable safety profile for cancer therapy and the compound is continuing into phase III clinical studies.

3.3. Vatalanib (PTK787/ZK222584)

Of the first-generation VEGF-R kinases inhibitors, the phthalazine derivative vatalanib (PTK787/ZK222584; Novartis/Schering AG; Fig. 1) is the most selective, only inhibiting VEGF-R1 (IC_{50} 110 ± 27 nM), VEGF-R2 (IC_{50} 42 ± 3 nM) and VEGF-R3 (IC_{50} 195 ± 30 nM), PDGFR- β (IC_{50} 490 ± 52 nM), c-Kit (IC_{50} 620 ± 56 nM) and CSF-1R (IC_{50} 1240 ± 180 nM) at concentrations below 10 μ M [40,41]. This compound possesses good oral bioavailability and has demonstrated anti-angiogenic and anti-tumor activity in a range of animal models [41,42]. In a phase I dose-escalating study (300–1200 mg/kg) in patients with meta-

static colorectal or breast cancer, PTK787 was rapidly absorbed and had a mean terminal half-life of 5.9 h [43]. In a phase I trial as a single agent in metastatic renal cell carcinoma, PTK787 was well tolerated at 1200 mg/day; of the 37 patients that could be evaluated, 19% had measurable responses, 46% achieved stable disease, 14% had progressive disease and 22% discontinued treatment [44]. Furthermore, in patients receiving >1000 mg/day, only 28% experienced rapid disease progression, compared to an expected rate of 49.7%. In combination studies with cytotoxic therapies, PTK787 is also well tolerated and has shown evidence for efficacy in patients with colorectal cancer (oxaliplatin/5-fluorouracil/leucovorin-FOLFOX, or Saltz regimen) or glioblastoma (temozolomide or lomustine), without affecting the pharmacokinetics of the co-administered agents [45–47]. Adverse events reported for vatalanib include fatigue, transaminase elevation, hypertension, nausea and vomiting, with no incidence of either headache or pain, but in general, reports of dose-limiting toxicities are infrequent [43–45,48].

In order to establish whether effects of PTK787 monotherapy on tumor growth could be related to the inhibition of VEGF-mediated effects, dynamic, contrast-enhanced molecular resonance imaging (DCE-MRI) has been employed as a surrogate marker [48–50]. Changes in MRI enhancement in the extravascular and extracellular space, following parenteral administration of gadolinium salts, can be quantified to provide a measure of changes in tumor perfusion, tumor vascularity and tumor vascular permeability. In patients with advanced colorectal cancer and liver metastases, PTK787 dose-dependently reduced the vascular permeability and/or blood flow in liver metastases, and these changes correlated with changes in tumor size as well as clinical outcome [48,50]. Based upon these findings, a dose-level of 1250 mg/day, corresponding to an AUC_{24h} of >90 h μ M, has been chosen for further studies and phase III clinical trials with this agent in metastatic colorectal cancer have commenced.

3.4. Summary of findings with first-generation VEGF-R kinase inhibitors

From the clinical studies with these first-generation VEGF-R kinase inhibitors, several conclusions can be drawn. Firstly, since the compounds all inhibit the VEGF-R kinases and show anti-tumor efficacy attributable to anti-angiogenic activity, it is very probable that the efficacy is a result of this mechanism and not to the inhibition of any other target. However, as to the relative importance of VEGF-R2 compared to that of VEGF-R1 or VEGF-R3, little can be concluded, since all of the compounds inhibit all three isoforms at clinically effective plasma concentrations. Inhibition of PDGFR- β probably contributes to the enhanced anti-tumor activity of SU5416, SU6668 and SU11248 in animal models, through the targeting of tumor-associated pericytes, which are also implicated in

182
174

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

2020

Abogado
J IAN RANSBECK

ASUNTO

Radicación 07 136 787
Trámite 011
Evento 379
Actuación 411
Oficio
Folios 7

008355

Patente de Invención

☒

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Vía Nacional

☐

Vía PCT (fase nacional)

☐

Cap. I

☒

Cap. II

☐

No. Solicitud Internacional PCT/EP2006/005601

Fecha de Presentación Internacional 6/Junio/2006

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 49 a 101 como se radicó inicialmente.
Reivindicaciones: Folios 102 a 110 como se radicó inicialmente
Prioridad: 050901677 7 de Junio de 2005.

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: "Formulaciones farmacéuticas de liberación inmediata y con una carga de droga elevada de (4 cloroilfenil) (4-4piridilmetil ftalazil 1 ilo) micronizado y sus sales

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de obtener una composición farmacéutica sólida oral alternativa, que contenga (4 cloroilfenil) (4-4piridilmetil ftalazil 1 ilo) micronizado y sus sales

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona composiciones farmacéuticas orales de liberación inmediata que comprenden el principio activo en una concentración alta, con un desintegrante derivado de la celulosa, que cumplan con la prueba de disolución y el procedimiento de fabricación que en este caso se trata de granulación por vía húmeda, así como los usos del medicamento y los métodos de tratamiento para los cuales se aplica el fármaco.

Expediente 07 136 787 1er Art 45

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A 61 K 9/20 // 9/16, A 61 K 31/506

4. Excepción a la Patentabilidad (Art 20 D 486 literal – d)

El objeto de las reivindicaciones 35 – 36 no es patentable de acuerdo con el Art citado.

5. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (Art 14 y 21 D 486)

El uso de las reivindicaciones 32 – 34 no es patentable de acuerdo con los Art citados.

6. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

1- Las reivindicaciones 1 y 2 no son claras ya que se refieren a un valor de liberación del fármaco de al menos 70% en 30 minutos cuando se prueba usado método con paletas de la USP 28 a 50 rpm usando amortiguador de KH2PO4/ HCL 0,05 M ajustado a pH 3,0 a 37°C, que es un resultado a alcanzar, no determinan a la composición porque la invención no queda definida por el resultado a alcanzar, puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se sugiere reemplazarlo por las características esenciales, estructurales o funcionales, que contribuyen a la obtención de ese efecto.

Se requiere al Solicitante hacer las aclaraciones necesarias.

7. 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: 7 de Junio 2005

y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud

Item	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	WO 9835958	Phthalazines with angiogenesis inhibiting activity	20/Agosto/1998
D2	Paul William Manley	Advances in the structural biology, design and clinical development of VEGF-R kinase inhibitors for the treatment of angiogenesis	12/Noviembre/2003

El documento D1 divulga para derivados de ftalazina (ejemplo 87 pag 110) composiciones farmacéuticas, de (4 cloroanilinal) (4-4piridilmetil ftalazil succinato) micronizado en una concentración de 7 mg/mL con un tamaño de partícula de 5

micras

http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=9835958A1&KC=A1&FT=D&date=19980820&DBI=EPODOC&locale=en_EP

El documento D2 divulga (pág. 21 párrafo 3.3 vatalaniv) derivados de ftalazina en forma farmacéutica para administración oral útil como antiangiogenico

http://www.bases.unal.edu.co:2053/science?_ob=Mlmg&_imagekey=B73DJ-4B5J89S21&_cdi=11472&_user=1998314&_pii=S1570963903003625&_origin=search&_coverDate=03%2F11%2F2004&_sk=983029998&view=c&wchp=dGLbVtzzSkzV&md5=52f0d0e74d8da4fd24d0676a7b60f151&ie=/sdarticle.pdf

6. Análisis de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 1 consiste en una formulación farmacéutica

Comparación de las características técnicas esenciales , con las del estado de la Técnica:		
Características esenciales	D1	D2
Formulación farmacéutica solida	Describe composición farmacéutica liquida	Describe composición farmacéutica solida de administración oral
50% de su peso es principio activo (4 cloroilfenil) (4-4piridilmetil ftalazil 1 ilo) micronizado y sus sales	(4 cloroanilinal) (4-4piridilmetil ftalazil succinato) micronizado en una concentración de 7 mg/mL	Derivados de ftalazina pero no indica dosis unitaria
Con un desintegrante basado en carboximetilcelulosa	-No describe desintegrante	-No describe desintegrante

No todas las características esenciales de la formulación farmacéutica de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en D1, la invención incluye dentro de su formulación una alta concentración de principio activo y el uso de desintegrante que no habían sido descritos en D1, por lo que se considera novedosa.

No todas las características esenciales de la formulación farmacéutica de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en D2, la invención incluye dentro de su formulación una alta concentración de principio activo y el uso de desintegrante que no habían sido descritos en D2, por lo que se considera novedosa.

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en una formulación farmacéutica en donde 50% de su peso es principio activo (4 cloroilfenil) (4-4piridilmetil ftalazil 1 ilo) y tiene un desintegrante basado en carboximetilcelulosa

El documento D2, considerado el estado de la técnica más cercano a la invención

definida en la reivindicación 1, divulga (pág. 21 párrafo 3.3 vatalaniv) derivados de ftalazina en forma farmacéutica para administración oral, que tiene buena biodisponibilidad, útil como antiangiogenico.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1, y las composiciones de D2 consiste en el uso de alta concentración de principio activo, uso de desintegrante

No existe evidencia técnica que demuestre un efecto inesperado derivado de las composiciones con una alta concentración de principio activo .De otra parte no hay claridad en los resultados mostrados en las gráficas de disolución, lo que no permite se pueda concluir acerca de un comportamiento en particular.

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención no parece haberse resuelto ya que lo que se pretende es proporcionar composición farmacéutica solida oral alternativa, que contenga (alta concentración de principio activo deivado de ftalazina, pero ya eran conocidos en D2, formulaciones farmacéuticas orales de un derivado de ftalazina, que tienen buena biodisponibilidad y presentan actividad antiangiogenica antitumoral por lo que se considera obvio.

La reivindicación 1 cumple el requisito de novedad (Art. 16),

Y no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

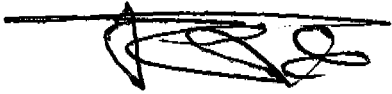
8. Conclusión

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

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	Paul William Manley	1,17	Nivel Inventivo

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.

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
20 MAYO 2011

CONCEPTO TÉCNICO No.1179	EXAMINADOR TÉCNICO Código No.202099
-----------------------------	--