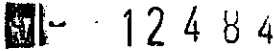


SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS.

ASUNTO	Radicación	09-25191
	Trámite	011
	Evento	378
	Actuación	519
	Oficio	
	Folios	008



Patente de Invención	☐	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☐	Cap. I ☐	Cap. II ☐

No. Solicitud Internacional PCT/EP2007/008503.
Fecha de Presentación Internacional 29 de septiembre de 2007.

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 51 a 89	11/marzo/2009
Reivindicaciones:	Folios 90 a 94	11/marzo/2009
Dibujos:	Folios 95 a 101	11/marzo/2009
Prioridad:	EP 060212966	11/octubre/2006

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: "4-[4-(((4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbamoil]amino)-3-fluorofenoxi]-N-metilpiridina-2-carboxamida monohidrato"

El problema planteado en esta solicitud consiste en una serie de compuestos cristalinos derivados del 4-[4-(((4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbamoil]amino)-3-fluorofenoxi]-N-metilpiridina-2-carboxamida monohidrato y las composiciones farmacéuticas que contenga con gran estabilidad.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una forma polimórfica del 4-[4-(((4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbamoil]amino)-3-fluorofenoxi]-N-metilpiridina-2-carboxamida monohidrato.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K 31/44 // 35/00 y C07D213/81.

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

El objeto de la reivindicación 13 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 6–9 y 12, no es patentable, de acuerdo con el Art 14.

6. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

El capítulo reivindicatorio no es conciso porque que las características técnicas esenciales de las reivindicaciones 2 y 3 que son dependientes de la reivindicación 1 no están incluidas en ella, se sugiere al solicitante incluir estas características esenciales en la reivindicación independiente.

Las reivindicaciones 4 y 5 no son claras ni concisa porque un procedimiento para la fabricación de un compuesto se refiere a una serie de etapas ordenadas y que indican la totalidad de condiciones necesarias para llevar a cabo la actividad de una manera lógica y secuencial permitiendo a una persona del oficio normalmente versada en la materia pueda derivar directamente y sin ambigüedad de la divulgación el procedimiento y obtener el producto reivindicado. Se sugiere al peticionario incluir en la reivindicación 4 las características técnicas para llevar a cabo el procedimiento que se encuentran soportadas en la descripción para la fabricación del polimorfo I del compuesto 4-[4-((4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbamoil]amino)-3-fluorofenoxi]-N-metilpiridina-2-carboxamida monohidrato.

Las reivindicaciones 10 y 11 no son claras ni concisas porque al utilizar la expresión “y uno o más excipientes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente aceptable” se obtiene un gran número de combinaciones y formas farmacéuticas, muchas de los cuales no están ejemplificados en la forma de realizaciones preferidas o ejemplo de la invención dentro del capítulo descriptivo, se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de combinaciones farmacéuticas que han sido probadas, es decir, que se encuentran debidamente sustentados.

Las reivindicaciones 14 a 17 no son claras y concisas porque al utilizar la expresión “en la que el uno o más agentes farmacéuticos distintos son agentes citotóxicos, inhibidores de la transducción de señal, agentes anticancerosos o antieméticos” se obtiene un gran número de combinaciones y formas farmacéuticas, muchas de los cuales no están ejemplificados en la forma de realizaciones preferidas o ejemplo de la invención dentro del capítulo descriptivo, se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de combinaciones farmacéuticas que han sido probadas, es decir, que se encuentran debidamente sustentados.

7. Descripción (Art 28 D 486)

La Descripción no es clara porque la información que contiene no permite que el la persona del oficio normalmente versada en la materia no divulga la invención de manera suficientemente completa para que el la persona del oficio normalmente versada en la materia pueda ejecutarla (ó reproducirla) en lo relacionado con el procedimiento de formación Poliformo I del compuesto de fórmula II.

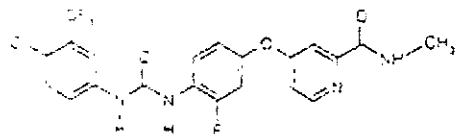
8. Determinación del Estado de la Técnica

El Estado de la Técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la

solicitud de prioridad: octubre 11 de 2006 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	WO 2006/026500	New pharmaceutical compositions comprising 4-(4-(3-(4-chloro-3-trifluoromethyl-phenyl)-ureido)-3-fluorophenoxy)-pyridine-2-carboxylic acid for the treatment of hyper-proliferative disorders.	09/marzo/2006
D2	Remington Farmacia, 19 Ed. Editorial Panamericana. Tomo I páginas 371 a 373 y Tomo II páginas 2226 a 2231 y 2446	Capítulo 20. Cinética de la formación de partículas. Capítulo 83. PREFORMULACIÓN. Polimorfismo. Capítulo 91. Polvos Precipitación y cristalización.	1998

D1: http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?FT=D&date=20070515&DB=EPODOC&locale=en_EP&CC=MX&NR=2007002397A&KC=A&ND=2 divulga (Pág. 4, Ren. 10-20) el compuesto I caracterizado por ser grupo de



Compuesto I

compuestos derivados de la 4-[4-(((4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbamoil]amino)-3-fluorofenoxi]-N-metilpiridina-2-carboxamida que incluye la base libre, los solvatos, los hidratos y las sales farmacéuticamente aceptables junto con las combinaciones y formas farmacéuticas que los contengan.

Finalmente, divulga una serie de composiciones farmacéuticas que contiene 4-[4-(((4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbamoil]amino)-3-fluorofenoxi]-N-metilpiridina-2-carboxamida incluyendo sus hidratos (Pág. 4, Ren. 10-20) que de acuerdo con la invención (Pág. 5 y 6, Ren. 1-35 y 1-20) comprende combinación del compuesto de formula I con una matriz farmacéuticamente aceptable.

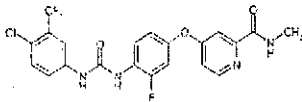
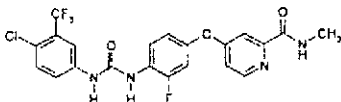
D2: (Folios 177-178 y 250 a 260) enseña el estudio del polimorfismo (formas cristalinas) como una tarea rutinaria dentro del campo farmacéutico en la preformulación de preparados farmacéuticos y que la variedad de formas cristalinas de un compuesto permiten variar propiedades como la solubilidad, estabilidad,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

9. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 1 consiste en el compuesto 4-[4-(((4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbamoil]amino)-3-fluorofenoxi]-N-metilpiridina-2-carboxamida monohidrato.

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

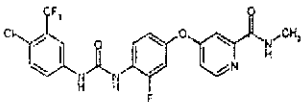
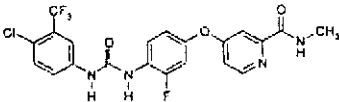
SOLICITUD	D1
El compuesto de fórmula I  $\times H_2O$ compuesto I Que corresponde al 4-[4-(((4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbamoil]amino)-3-fluorofenoxi]-N-metilpiridina-2-carboxamida monohidrato	El compuesto de fórmula I  compuesto I Que corresponde al 4-[4-(((4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbamoil]amino)-3-fluorofenoxi]-N-metilpiridina-2-carboxamida que incluyendo sus hidratos.

Las características **esenciales** de la composición de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en D1, el cual divulga (Pág. 4, Ren. 10-20) compuesto derivados de la 4-[4-(((4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbamoil]amino)-3-fluorofenoxi]-N-metilpiridina-2-carboxamida que incluye sus hidratos.

En consecuencia, la reivindicación 1 no es nueva ó carece de novedad, según lo divulgado en el documento D1.

La reivindicación 10 consiste en una composición farmacéutica que comprende principalmente el compuesto de fórmula (II) de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y uno a más excipientes inerte, no tóxico, farmacéuticamente aceptables.

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

Características esenciales	Solicitud	D1
Característica A	Composición farmacéutica	Composición farmacéutica
Característica B	Que comprende el compuesto  $\times H_2O$	Que comprende el compuesto  incluyendo sus hidratos
Característica C	Y por lo menos un excipiente inertes, no tóxicos, farmacéuticamente aceptables	Que comprende un polimero y/o un azúcar y/o alcohol de un azúcar y/o una ciclodextrina farmacéuticamente aceptable (Pág. 5) De igual modo, indica que puede contener adicionalmente ciertos ingredientes farmacéuticamente aceptable como: (Pág. 6 Ren. 5-10) vehículos, surfactantes, desintegrantes, adsorbentes, inhibidores de recristalización, plastificante, lubricante, antiespumante, antioxidante.

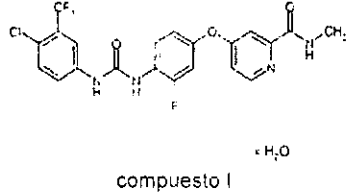
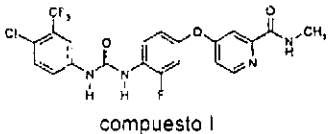
Las características **esenciales** de la composición de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en D1, el cual da a conocer combinaciones farmacéuticas con el compuesto I y por lo menos un excipiente inertes, no tóxicos, farmacéuticamente aceptable, como I divulgado en los ejemplo 5 a 17 pero específicamente en el ejemplo 9 (Pág. 22, Col. 5-13) donde divulga una composición farmacéutica que contiene el compuesto I, PVP y Croscarmelosa de sodio y ejemplo 16 (Pág. 24, Col. 6-15) donde

divulga una composición farmacéutica que contiene el compuesto I, silica anhidra coloidal y estearato de sodio

En consecuencia, la reivindicación 10 no es nueva ó carece de novedad, según lo divulgado en el documento D1.

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 2 consiste en el forma cristalina del 4-[4-(((4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbamoil]amino)-3-fluorofenoxi]-N-metilpiridina-2-carboxamida monohidrato que en la difractometria de rayos X un pico de máximo del ángulo 2 Theta de 21,2

SOLICITUD	D1	D2
El compuesto de fórmula I  compuesto I Que corresponde al 4-[4-(((4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbamoil]a mino)-3-fluorofenoxi]-N- metilpiridina-2-carboxamida monohidrato	El compuesto de fórmula I  compuesto I Que corresponde al 4-[4- (((4-cloro-3- (trifluorometil)fenil]carbamoil]amino)-3-fluorofenoxi]-N- metilpiridina-2-carboxamida incluyendo sus hidratos	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

El análisis de nivel inventivo del producto reclamado se realizó mediante la aproximación problema-solución en polimorfos (Patenting Polymorphs at the European Patente Office) posición que adoptado la Superintendencia de Industria y Comercio para efectos del análisis de la patentabilidad de las formas polimórficas.

Al respecto la Dra. Sofía Papathoma ha señalado que para analizar la patentabilidad de un polimorfo se debe:

1. Determinar el arte previo más cercano.
2. Determinar la(s) diferencia (s) técnica(s) de la invención con respecto al estado del estado de la técnica más cercano.
3. Determinar del efecto técnico obtenido por las diferencias técnicas de la invención con respecto al estado de la técnica más cercano.
4. Establecer el problema técnico objetivo a solucionar con base al estado de la técnica más cercano.
5. Comprobar que el problema técnico objetivo de la solicitud fue solucionado.
6. Evaluar si habría sido obvio solucionar el problema técnico objetivo por la invención reivindicada.

Según la aproximación mencionada, el arte previo es normalmente el documento que divulga el mismo compuesto, ya sea en un cristal diferente o una forma no cristalina o no definida. Así mismo, se ha definido que para determinar el problema técnico se debe usar el criterio objetivo, basándose en lo que realmente está indicado en la solicitud y teniendo en cuenta el arte previo más cercano.

Ahora bien, según la doctora Papathoma, en el caso de polimorfo, se ha determinado que los problemas técnicos más comunes son: (I) Obtener una forma física alternativa de un compuesto conocido y que logre el mismo efecto técnico u (II) obtener una forma alternativa de un compuesto conocido y que proporcione una propiedad mejorada o diferente (ej. Biodisponibilidad, estabilidad, solubilidad, etc.).

De igual manera, señala que es conocido que: (I) Los polimorfos difieren en sus propiedades (ej. Punto de fusión, densidad, estabilidad química, rango de solubilidad y disolución), (II) la investigación sistemática de un compuesto para determinar si el mismo es propenso al polimorfismo al polimorfismo es una rutina en los estudios de preformulación y (III) cada compuesto tiene diferentes formas polimórficas y el número de formas conocidas depende del tiempo y dinero invertido en la investigación del compuesto.

En este orden de ideas, el nivel inventivo será reconocido si: (I) Se obtiene un efecto inesperado del polimorfo reivindicado sobre el arte previo más cercano o (II) la práctica rutinaria era insuficiente para encontrar un polimorfo de una forma cristalina conocida.

Hechas las anteriores precisiones, procede este Despacho a realizar el estudio de nivel inventivo bajo los criterios ya mencionados:

1. Determinación del estado de la técnica más cercano.

El documento D1 es el documento del estado de la técnica más cercano ya que divulga (Pág. 3, Ren. 10-20) el compuesto 4-[4-((4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)carbamoil)amino)-3-fluorofenoxi]-N-metilpiridina-2-carboxamida incluyendo sus hidratos.

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

El documento D1 se diferencia de la solicitud en que este no divulga específicamente el monohidrato del compuesto I que corresponde al compuesto 4-[4-((4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)carbamoil)amino)-3-fluorofenoxi]-N-metilpiridina-2-carboxamida

3. Determinación del efecto técnico obtenido por las diferencias técnicas de la invención con respecto al estado de la técnica más cercano.

El Efecto Técnico que logra la diferencia consiste en proporcionar una forma cristalina del compuesto 4-[4-((4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)carbamoil)amino)-3-fluorofenoxi]-N-metilpiridina-2-carboxamida monohidrato es obtener un compuesto más estable que la forma no cristalina para las formulaciones farmacéuticas.

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

Problema técnico objetivo de la solicitud consiste en suministrar una forma cristalina del compuesto 4-[4-((4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)carbamoil)amino)-3-fluorofenoxi]-N-

metilpiridina-2-carboxamida con mayor estabilidad para la elaboración de formulaciones farmacéuticas

5. Comprobar que el problema técnico objetivo de la solicitud fue solucionado.

De acuerdo con el capítulo descriptivo de la solicitud no se muestran datos experimentales que permitan concluir que el polimorfo I objeto de la solicitud tenga mayor estabilidad para la elaboración de formas farmacéuticas que el compuesto 4-[4-((4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)carbamoil)amino)-3-fluorofenoxi]-N-metilpiridina-2-carboxamida por lo tanto no existe evidencia técnica que permita comprobar la solución al problema técnico objetivo planteado en la solicitud.

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

De tal manera que la solución al problema técnico planteado por la invención reclamada se considera obvia porque la anterioridad D2, ya divulga que las diferentes formas cristalinas para un mismo compuesto difieren en sus propiedades fisicoquímicas tales como la solubilidad, estabilidad, velocidad de disolución, higroscopicidad, biodisponibilidad, entre otras, y es además se constituyen en una práctica habitual en estudios de preformulación dentro de los cuales se incluyen rigurosos trabajos para determinar su presencia en los medicamentos con el fin de evitar su inestabilidad o falta de efectividad. Dentro de estos estudios, se investiga habitualmente (I) la cantidad de polimorfos que existen, (II) el grado relativo de estabilidad de los diversos polimorfos, (III) las gamas de estabilidad térmica de cada polimorfo, (IV) solubilidades, (V) método de preparación de cada forma, (VI) efecto de la micronización o tableteo e interacción con los componentes de la formulación (Folio 253, página 2226, columna de la derecha y Folio 254, página 2227 columna de la izquierda) y que una vez establecido que el compuesto presenta polimorfismo, existen procedimientos con los cuales el preformulador puede preparar las diversas formas en cantidades más grandes para su evaluación adicional y adecuarlas para incorporar en las formas posológicas (Folio 255, página 2229 columna de la izquierda).

También es conocido en el campo técnico que los polimorfos son diferentes arreglos estructurales dentro de un cristal de una misma molécula o sustancia, por lo tanto una persona del oficio normalmente versada en la materia, conociendo que en D1 ya se divulga el compuesto 4-[4-((4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)carbamoil)amino)-3-fluorofenoxi]-N-metilpiridina-2-carboxamida y que en D2 se conoce que el fenómeno de polimorfismo se da ampliamente en los medicamentos de uso farmacéutico, esta persona se encontraría motivada a utilizar métodos como los revelados en D3 para identificar las formas polimórficas de la molécula en cuestión, que además pueden ser analizadas por métodos de cristalografía conocidos (Ver folios 254 a 256). De tal manera, no es posible concluir que la identificación del polimorfo I correspondiente a una forma cristalina del compuesto 4-[4-((4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)carbamoil)amino)-3-fluorofenoxi]-N-metilpiridina-2-carboxamida monohidrato reclamada en la actual solicitud envuelvan actividad inventiva, como quiera que la molécula misma ya era conocida con anterioridad; es decir, la identificación de las formas cristalinas reclamadas y caracterizadas mediante la técnica de DRX, no representa un avance técnico real y tampoco un salto cualitativo a la regla técnica porque el efecto asociado no fue demostrado en la descripción de la solicitud, comoquiera que no se encontró alguna prueba o ensayo que permitiera determinar las ventajas reales del polimorfo I reclamado, con respecto al compuesto 4-[4-((4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)carbamoil)amino)-3-fluorofenoxi]-N-metilpiridina-2-carboxamida conocido con anterioridad que permita probar, un efecto realmente inesperado mayor estabilidad para la elaboración de formas farmacéuticas.

En consecuencia, una persona del oficio normalmente versada en la materia, encontraría la sugerencia o motivación suficiente aplicando los métodos y conocimientos que se tiene sobre el polimorfismo revelados en D2 a los compuestos divulgado en D1 y utilizaría las técnicas de cristalización y recristalización basadas en la disolución de la molécula en diferentes solventes, tal como lo establece la bibliografía básica utilizada por el técnico medio ⁽¹⁾ por lo que resulta obvio diseñar una secuencia de cristalización –recristalización en diferentes solventes o estos mismos en diferentes proporciones, con el ánimo de obtener los polimorfos de interés, más aún si se conoce el fundamento teórico para la obtención de cristales por diferencias en solubilidad y modificando parámetros adicionales como temperatura, velocidad de enfriamiento, agitación, presión, evaporación etc..., con la expectativa razonable de encontrar los ordenamientos cristalinos reivindicados. Por lo tanto la reivindicación 1 carece de nivel inventivo a luz de D1 y D2.

Puesto que las características técnicas esenciales de la reivindicación 3 no mencionan características inventivas adicionales y hacen referencia a un mismo único objeto inventivo claramente definido tampoco se puede considerar inventiva.

10. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 2006/026500	1 y 10	Novedad
D1	WO 2006/026500	2-3	Nivel Inventivo
D2	Remington Farmacia, 19 Ed. Editorial Panamericana. Tomo I páginas 371 a 373 y Tomo II páginas 2226 a 2231 y 2446	2-3	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.

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.


JESUS FERNEL GARCIA GARCIA
Director de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 18 JUN 2012

Elaborado por: Lenin Roberto Guerrero
Revisado Por: Consuelo Leguizamón Leguizamón.
Aprobado por: Jesús Fernél García García.

(1) Helman José, Farmacotecnia teórica y práctica. Tomo IV, Editorial Continental, Tercera impresión, México, Noviembre de 1982. Capítulo 30 Cristalización pág 1103 a 1143.