

Marcas – Patentes
Modelos – Diseños
Nombres Comerciales – Enseñas
Propiedad Intelectual
Registros en el Exterior
Registros Sanitarios INVIMA – ICA
Acciones Judiciales – Administrativas
Derecho Comercial – Industrial
Asesoría – Contratos – Otros
Corresponsalia a Nivel Mundial

MDE



Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.

Abogados Consultores – Marcas y Patentes

Bogotá D.C. - Colombia
Avda. Kra. 24 Park Way No. 37 – 31 Of.
202
Tels. (571) 2444096 – 3690624
Fax (571) 2442496 A.A. No. 6207
E-mail: mde@mdelaw.com
mdelawof@cable.net.co
mdeabogados@cable.net.co

Miembros ACPI – ASIPI - AIPPI

Bogotá D.C., 26 de noviembre de 2012

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-025191- -00006-0000

Fecha: 2012-11-26 16:10:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 11

Señores
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Ciudad

REFERENCIA: Expediente No. 09 – 025.191

TÍTULO: “4-[4-([4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbamoil)amino)-3-fluorofenoxi]-N-metilpiridina-2-carboxamida monohidrato”

SOLICITANTE: BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT

TRÁMITE: Respuesta a Concepto Técnico notificado mediante Oficio No. 12.484 del 17 de julio de 2012.

JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS, en mi condición de apoderado de la sociedad **BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT** dentro del término legal, presento respuesta a Concepto Técnico notificado mediante Oficio No. 12.484 del 17 de julio de 2012.

1. EXCEPCION A LA PATENTABILIDAD. (Art. 20 D486, literal d)

El Examinador Técnico manifiesta:

“El objeto de la reivindicación 13 no es patentable, de acuerdo con el Artículo citado”

R/: Nuestro poderdante **DESISTE** de la **Reivindicación 13** de acuerdo a lo expresado por el Examinador Técnico de Patentes y a las exigencias del Art 20, literal d) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.



2. REIVINDICACIONES RELATIVAS A UN USO O A UN SEGUNDO USO (Art. 14 y 21 D 486)

El Examinador Técnico manifiesta:

“El uso de las reivindicaciones 6-9 y 12 no es patentable, de acuerdo con el Artículo 14”

R/: Nuestro poderdante **DESISTE** de las **Reivindicaciones 6-9 y 12** de acuerdo a lo expresado por el Examinador Técnico de Patentes y a las exigencias del Art 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

3. DE LA SOLICITUD DE PATENTE.

Reivindicaciones (art. 30 D 486)

El Examinador Técnico de Patentes objeto el Capítulo Reivindicatorio porque:

“El capítulo reivindicatorio no es conciso porque 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 concisas 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 petitionario 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, muchos de los cuales no están ejemplificados en la forma de



Abogados Consultores – Marcas y Patentes

realización preferidas o ejemplos 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”

R/: Nuestro poderdante se permite manifestar que de acuerdo a las sugerencias del Examinador Técnico de Patentes procedió a reducir el ámbito de reivindicaciones y por lo tanto se **modificó el capítulo reivindicatorio**, en el que las **reivindicaciones de tratamiento y formulación se han suprimido** y las reivindicaciones de procedimiento están más detalladas.

Por lo tanto, nuestro poderdante pone a consideración del Despacho un **NUEVO CAPITULO REIVINDICATORIO** el cual incluye **cuatro (4) Nuevas Reivindicaciones** en un folio, que cumple con los requisitos de claridad exigidos por el art. 30 de la Decisión 486.

Descripción (artículo 28 D 486):

El Examinador Técnico de Patentes objeto la Descripción porque:

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



R/: Nuestro poderdante se permite manifestar que de acuerdo a las sugerencias del Examinador Técnico de Patentes procedió a **modificar el capítulo reivindicatorio**, y por consiguiente, la nueva reivindicación 1 se encuentra debidamente sustentada en la descripción, tal como se aduce más adelante en el presente escrito.

2. DEL ANÁLISIS DE PATENTABILIDAD.

Novedad (art.16 D 486)

El Examinador objeta la **novedad de la invención** para las reivindicaciones 1 y 10 con el documento **D1 (WO 2006026500)** porque:

“Las características esenciales de la composición de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en D1, el cual divulga (Pág.4, Ren 10-20) compuestos 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 o carece de novedad, según lo divulgado en D1”.

“Las características esenciales de la composición de la reivindicación 10 habían sido divulgadas previamente en D1, el cual da a conocer combinaciones farmacéuticas con el compuesto I y por lo menos un excipiente inerte, no tóxico, farmacéuticamente aceptable, como I divulgado en los ejemplos 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 o carece de novedad, según lo divulgado en D1”.



R/: Con relación a las objeciones del Examinador de Patentes con respecto a la falta de **novedad** de la presente invención, el solicitante desea resaltar lo siguiente:

Respecto a la novedad, el documento **D1** no describe el monohidrato del compuesto sino que únicamente dice que puede haber hidratos del compuesto. El monohidrato no se menciona específicamente en el documento **D1**. Por lo tanto, **la reivindicación 1 es novedosa**.

Nivel Inventivo.

El Examinador objeta el **nivel inventivo** para las reivindicaciones 2- 3 con los documentos **D1 (WO 2006026500)** y **D2 (Remington Farmacia)** porque:

“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 divulgados en D1 y utilizaría las técnicas de cristalización y recrystalización basadas en la disolución de la molécula en diferentes solventes, tal como lo establece la bibliografía básica utilizada por el técnico medio por lo que resulta obvio diseñar una secuencia de cristalización – recrystalización 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 la luz de D1 y D2”.

“Puesto que las La diferencia entre la composición definida en la reivindicación 3 no mencionan características inventivas adicionales y hacen

Marcas – Patentes
Modelos – Diseños
Nombres Comerciales – Enseñas
Propiedad Intelectual
Registros en el Exterior
Registros Sanitarios INVIMA – ICA
Acciones Judiciales – Administrativas
Derecho Comercial – Industrial
Asesoría – Contratos – Otros
Corresponsalia a Nivel Mundial

MDE



Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.

Abogados Consultores – Marcas y Patentes

Bogotá D.C. - Colombia
Avda. Kra. 24 Park Way No. 37 – 31 Of.
202
Tels. (571) 2444096 – 3690624
Fax (571) 2442496 A.A. No. 6207
E-mail: mde@mdelaw.com
mdelawof@cablenet.co
mdeabogados@cablenet.co

Miembros ACPI – ASIPI – AIPPI

referencia a un mismo único objeto inventivo claramente definido tampoco se puede considerar inventiva”.

R/: Con relación a las objeciones del Examinador de Patentes con respecto a la falta de **nivel inventivo** de la presente invención, el solicitante desea resaltar lo siguiente:

El documento **D1** representa el documento más cercano, y describe el compuesto base libre de agua que es el compuesto de fórmula (I) de la presente solicitud. De acuerdo con la **presente invención se ha descubierto ahora que el monohidrato tiene una estabilidad muy alta y se forma durante el aumento de escala del procedimiento de fabricación con una preferencia muy alta respecto al compuesto libre de agua**. Esto significa que, en presencia de agua en el procedimiento de fabricación, el monohidrato se forma directamente, y es muy difícil obtener el producto libre de agua en tal procedimiento.

Este aspecto es muy importante en la síntesis de compuestos farmacéuticos a escala industrial, porque cuando se aumenta de escala el procedimiento es mucho más fácil de usar disolventes convencionales que pueden contener agua y usar procedimientos de tratamiento acuosos. Es mucho más caro y complejo producir una sustancia libre de agua porque todos los disolventes usados en el procedimiento deben mantenerse y manipularse bajo exclusión de agua. **El monohidrato permite ahora el uso de disolventes convencionales que contienen trazas de agua.**

Adicionalmente, las etapas de extracción con agua pueden realizarse fácilmente. Esto no es posible en la síntesis del producto libre de agua;



aparte de ello, es necesaria una etapa de secado final costosa. **No hay nada en la técnica anterior que enseñe o sugiera que el monohidrato puede obtenerse en un procedimiento de fabricación en condiciones convencionales más fáciles y mejor que las del producto libre de agua.** Sorprendentemente, el **monohidrato** se prefiere sobre el producto libre de agua y, sorprendentemente, tiene un mejor comportamiento de cristalización que el polimorfo I. Esto es importante, por ejemplo, en el procedimiento de fabricación.

La búsqueda de nuevos derivados y formas de un compuesto conocido no es un trabajo rutinario debido al gran número de posibilidades. Hay un número no predecible de formas de diferentes hidratos, solvatos, sales y polimorfos cada uno de los cuales tiene propiedades específicas no predecibles. Por lo tanto, **el hallazgo de una forma** que sea altamente aplicable para la preparación de medicamentos como el caso del **monohidrato reivindicado** no es un trabajo rutinario y nadie puede predecir que tal forma vaya a descubrirse.

Adicionalmente, se determinó la estabilidad de 4-{4-[[{4-cloro-3-(trifluorometil)fenil] amino}carbonil)amino]-3-fluorofenoxi}-N-metilpiridin-2-carboxamida monohidrato (regorafenib monohidrato) y su polimorfo I libre de agua conocido a partir del documento **D1**. Como se menciona más adelante en los dos ensayos de estabilidad el **monohidrato** es sorprendentemente más estable que el polimorfo I respecto a la generación del producto secundario no deseado (metilamida del ácido (4-(4-amino-3-fluorofenoxi)piridin-2-carboxílico). Esto es más sorprendente porque dicho producto secundario se forma por hidrólisis y podría esperarse que la **forma**



monohidrato mostrara una mayor cantidad de dicho producto de hidrólisis que el polimorfo I libre de agua debido a la presencia de agua. Pero, sorprendentemente, justo al contrario, el monohidrato es más estable que la forma libre de agua.

Ensayo de Estabilidad 1:

Se sintetizó la sal de ácido clorhídrico de 4-[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino}carbonil)amino]-3-fluorofenoxi}-N-metilpiridin-2-carboxamida y se transfirió a a) 4-{4-[[[4-cloro-3-(trifluorometil) fenil]amino} carbonil)amino]-3-fluorofenoxi}-N-metilpiridin-2-carboxamida monohidrato y b) 4-{4-[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino}carbonil)amino]-3-fluorofenoxi}-N-metilpiridin-2-carboxamida en forma del polimorfo I, por **recristalización** en condiciones neutras en un disolvente basado en agua (a)) y un disolvente libre de agua (b)), respectivamente. En el caso del **monohidrato** el producto secundario no deseado, metilamida del ácido 4-(4-amino-3-fluorofenoxi) piridin-2-carboxílico se detectó en un intervalo por debajo de 50 ppm. En el caso del **polimorfo I** dicho producto secundario se detectó en un intervalo del 0,2 al 0,5% (2000 - 5000 ppm).

Ensayo de estabilidad 2

4-{4-[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino}carbonil)amino]-3-fluorofenoxi}-N-metilpiridin-2-carboxamida **monohidrato** y 4-{4-[[[4-cloro-3-(trifluorometil) fenil] amino} carbonil) amino]-3-fluorofenoxi}-N-metilpiridin-2-carboxamida en forma del polimorfo I se almace naron a 60 °C durante 6 meses. En el caso del **monohidrato** la cantidad de producto secundario no deseado,

Marcas – Patentes
Modelos – Diseños
Nombres Comerciales – Enseñas
Propiedad Intelectual
Registros en el Exterior
Registros Sanitarios INVIMA – ICA
Acciones Judiciales – Administrativas
Derecho Comercial – Industrial
Asesoría – Contratos – Otros
Corresponsalia a Nivel Mundial

MDE



Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.

Abogados Consultores – Marcas y Patentes

Bogotá D.C. - Colombia
Avda. Kra. 24 Park Way No. 37 – 31 Of.
202
Tels. (571) 2444096 – 3690624
Fax (571) 2442496 A.A. No. 6207
E-mail: mde@mdelaw.com
mdelawof@cablenet.co
mdeabogados@cablenet.co

Miembros ACPI – ASIPÍ - AIPPI

metilamida del ácido 4-(4-amino-3-fluorofenoxi)piridin-2-carboxílico, aumentó en 12 ppm. En el caso del polimorfo I la cantidad de dicho producto secundario **aumentó en 23 ppm.**

Por tanto, el compuesto de formula II de acuerdo con la limitación de la reivindicación 1 de la presente solicitud de patente de invención de nuestro poderdante **no se deriva de manera evidente** de los documentos del estado de la técnica mencionados por el Examinador Técnico en su concepto, por lo cual la **Composición** que se desea proteger tiene **NIVEL INVENTIVO.**

Finalmente, el solicitante pone a consideración del Examinador Técnico de Patentes: Un **NUEVO CAPÍTULO REIVINDICATORIO** el cual incluye **cuatro Reivindicaciones (4)** en un folio; el cual cumple con los requisitos de **NOVEDAD, NIVEL INVENTIVO Y APLICACIÓN INDUSTRIAL** exigidos por la Decisión 486 del Acuerdo de la Comisión de la Comunidad Andina; además, estamos dando respuesta al Concepto Técnico notificado mediante Oficio No. 12.484 del 17 de julio de 2012.

Por lo anteriormente mencionado, solicito respetuosamente se proceda a **CONCEDER** la Patente de Invención titulada: **“4-[4-([4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil] carbamoil)amino)-3-fluorofenoxi]-N-metilpiridina-2-carboxamida monohidrato”** a nombre de la sociedad **BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT**, para las nuevas Reivindicaciones 1 a 4 inclusive.

Marcas – Patentes
Modelos – Diseños
Nombres Comerciales – Enseñas
Propiedad Intelectual
Registros en el Exterior
Registros Sanitarios INVIMA – ICA
Acciones Judiciales – Administrativas
Derecho Comercial – Industrial
Asesoría – Contratos – Otros
Corresponsalia a Nivel Mundial

MDE



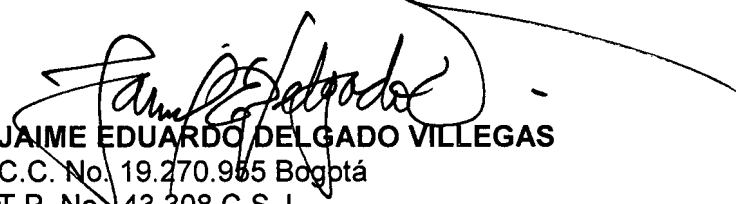
Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.

Abogados Consultores – Marcas y Patentes

Bogotá D.C. - Colombia
Avda. Kra. 24 Park Way No. 37 – 31 Of.
202
Tels. (571) 2444096 – 3690624
Fax (571) 2442496 A.A. No. 6207
E-mail: mde@mdelaw.com
mdelawof@cable.net.co
mdeabogados@cable.net.co

Miembros ACPI – ASIPI - AIPPI

Atentamente,

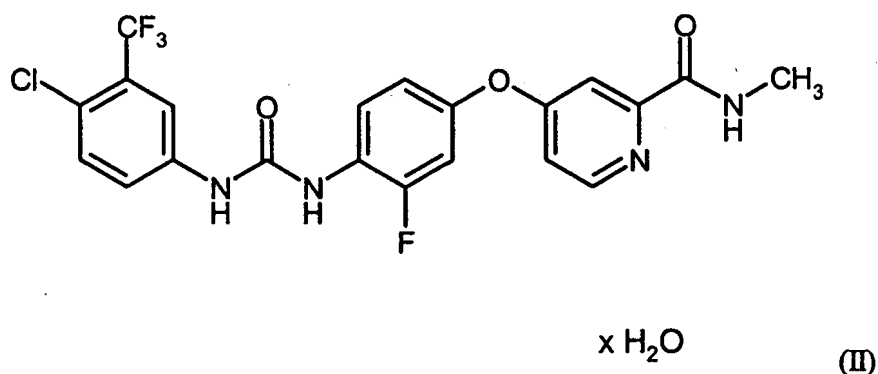


JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS
C.C. No. 19.270.955 Bogotá
T.P. No. 43.308 C.S.J.

Anexos: Nuevas Reivindicaciones (4) en un folio.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (II)



2. Un procedimiento para la preparación del compuesto de la fórmula (II) de la Reivindicación 1, **CARACTERIZADO PORQUE** comprende disolver 4-[4-([4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbamoil)amino)-3-fluorofenoxi]-N-metilpiridina-2-Carboxamida en un disolvente inerte y añadir agua hasta que se produce la precipitación.
3. El procedimiento de la Reivindicación 2, **CARACTERIZADO PORQUE** el disolvente inerte se selecciona del grupo constituido por metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, sec.butanol, isobutanol, 1-pentanol, acetona, n-pentano, ciclopentano, n-hexano, ciclohexano, tetrahydrofurano, acetonitrilo, tolueno, etilacetato, 1, 4-dioxano o mezclas de los mismos.
4. La preparación del compuesto de la fórmula (II) de la Reivindicación 1, **CARACTERIZADO PORQUE** comprende suspender 4-[4-([4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbamoil)amino)-3-fluorofenoxi]-N-metilpiridina-2-carboxamida en un disolvente acuoso y después agitar o sacudir hasta que se produce la conversión en el compuesto de la fórmula (D).