

**SEÑOR
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-025191- -00012-0000

Fecha: 2013-06-28 15:51:47 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 9

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: RECURSO DE REPOSICIÓN CONTRA LA RESOLUCIÓN No. 27.327 DEL 10 DE MAYO DE 2013.

JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS, en mi condición de apoderado de la sociedad **BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT** dentro del término legal, presento **RECURSO DE REPOSICIÓN** ante el Superintendente de Industria y Comercio contra el acto administrativo No. 27.327 del 10 de mayo de 2013.

MOTIVOS DE DISENSO:

Los principales motivos de disenso frente a la Resolución impugnada están basados en el raciocinio efectuado por el Despacho en el estudio de patentabilidad de la invención titulada **"4-[4-({[4-CLORO-3-(TRIFLUOROMETIL)FENIL]CARBAMOIL}AMINO)-3-FLUOROFENOXI]-N-METILPIRIDINA-2-CARBOXAMIDA MONOHIDRATO** que conllevo a la denegación de la solicitud por las siguientes razones:

En primer lugar, el criterio esbozado por el Despacho, respecto a que la reivindicación 1 contenida en el folio 153, no cumple con el **requisito de novedad**, al basar su estudio en el documento técnico o antecedente denominado **D1 (WO 2006026500)**, y por ende no cumple las disposiciones del artículo 16 de la Decisión 486, porque:

"Las características esenciales del compuesto de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D1, el cual da a conocer el compuesto de fórmula (1): 4-[4-([(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbamoil] amino)-3-fluorofenoxi]-N-metilpiridina-2-carboxamida o metilamida del ácido 4-[4-([(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]ureido)-3-fluorofenoxi]-piridina-2-carboxílico sus solvatos, hidratos, sales farmacéuticamente aceptables, o una combinación de éstos (FL. 8, Ins. 1 – 15)".

"En consecuencia, la reivindicación 1 no es nueva, según lo divulgado en el documento D1".

Nuestro poderdante no está de acuerdo con los argumentos del Despacho, por las siguientes razones:

El Examinador es de la opinión de que el documento **D1** destruye la novedad de la reivindicación 1, ya que describe el compuesto de formula (I) y de manera genérica "sus solvatos, **hidratos**, sales farmacéuticamente aceptables o una combinación de estos".

En la respuesta al examen de patentabilidad, ya habíamos mencionamos que el documento **D1 solo hacía referencia de manera genérica a los hidratos** pero que no describía específicamente el monohidrato reivindicado en la presente invención y por ello la reivindicación 1 era nueva. Es una regla bien conocida en la práctica de patentes, y así lo atestiguan por ejemplo las guidelines de la EPO (ver GL G.VI-5), que lo **genérico (hidrato) no anticipa lo específico (monohidrato)**. En este caso, el **objeto reivindicado en forma de monohidrato** se trata de una selección novedosa de lo descrito en el documento **D1**.

En cualquier caso, y a pesar de que mantenemos que el **monohidrato en si no** está específicamente descrito en el documento **D1** y por tanto la reivindicación sería nueva, el solicitante ha **modificado la reivindicación 1 (ver anexo)** para especificar que el **monohidrato de formula (II) reivindicado está en forma cristalina**. Esta

modificación se ha basado, en que el Examinador de Patentes sugerir que la única posibilidad de que el compuesto reivindicado fuera considerado nuevo frente al documento **D1** es que este fuera **reivindicado como forma cristalina**. Hacemos referencia a la última frase de la página 5 de la Resolución 27327 en comentario, en donde el Examinador dice "[...] y puesto que el solicitante define la reivindicación 1 en la forma de compuesto y no en la forma de una forma cristalina es claro que la divulgación de D1 afecta a su novedad."

Esta modificación tiene sustento en la descripción, ya que en la página 28 línea 12 y en la página 29 línea 6-7 se describe como en el proceso de preparación del compuesto de formula (II) se obtiene un compuesto cristalino ("los cristales se aíslan y se secan"). Además, el ejemplo 1.2 en la página 30 también describe el paso de cristalización para obtener el compuesto de formula (II).

Por último, vale la pena señalar que el hecho de que el compuesto de formula (II) fuese caracterizado por espectrometría de rayos X demuestra que debe ser una sustancia cristalina, ya que las sustancias no cristalinas no muestran reflexión en el espectro de rayos X.

Por tanto con base en los argumentos anteriores consideramos que la **NUEVA REIVINDICACIÓN 1 es NOVEDOSA**.

En segundo lugar, el criterio esbozado en la Resolución 27327 con respecto a que el procedimiento reclamado en la solicitud no tiene **nivel inventivo**, con respecto a los documentos **D1 (WO 2006026500)** y **D2 (Remington Farmacia)**, teniendo en cuenta que la reivindicación 2 se refiere a: "Un procedimiento para la preparación del compuesto de la fórmula (II)...", porque:

"La diferencia entre la solicitud definida en la reivindicación 2 y el procedimiento definido en el documento D1 consiste en que la solicitud refiere la etapa de añadir agua hasta precipitación y el documento D1 no refiere esta posibilidad".

"El efecto que logra el incluir la etapa de añadir agua hasta precipitación en el procedimiento divulgado en el documento D1 es obtener la sal monohidrato de la 4-[4-[(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbamoil]amino)-3-fluorofenoxi]-N-metilpiridina-2-carboxamida.

"Sin embargo, dado que el documento D2 refiere que durante los procesos de cristalización algunos compuestos pueden tener la tendencia a atrapar a una relación molar fija moléculas del solvente en estado cristalino, los cuales se denominan solvatos y si el solvente atrapado es agua se denominan hidratos. (FL.235, columna 2).

"Para una persona normalmente versada en la materia es conocido que aplicando los métodos y conocimientos generales sobre las formas cristalinas revelados en el documento D2 a cualquier compuesto (Ej. el compuesto divulgado en el documento D1) y utilizando 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 resulta obvio diseñar una secuencia de cristalización – recristalización en diferentes solventes o estos mismos en diferentes proporciones, con el ánimo de obtener formas sólidas de interés a partir de un compuesto base, 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 lo que se tendría expectativa razonable de encontrar ordenamientos cristalinos como señalados en el capítulo descriptivo de la solicitud. Por lo tanto, las reivindicaciones 2 a 4 no cumplen con el requisito de nivel inventivo según las enseñanzas de los documentos D1 y D2".

Nuestro poderdante no esta de acuerdo con la opinión del Despacho, por las siguientes razones:

Una vez demostrada la **novedad del compuesto de formula (II) en forma cristalina** entendemos que **su actividad inventiva se justifica por su estabilidad mejorada** frente al compuesto no hidratado del documento **D1** tal y como ya lo discutimos y demostramos en respuesta al examen de patentabilidad.

El documento **D1** describe el **compuesto base libre de agua** que es el compuesto de fórmula (I) de la presente invención donde se ha descubierto 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.

Por otra parte, el solicitante, **DESISTE** de las reivindicaciones 2 a 4 que se refieren al procedimiento. Por lo cual presenta **un nuevo capítulo reivindicatorio que incluye una (1) nueva reivindicación** en un folio.

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 almacenaron a 60 °C durante 6 meses. En el caso del monohidrato la cantidad de producto secundario no deseado, 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 lo tanto, el solicitante considera que la **nueva reivindicación 1 es NOVEDOSA e involucra definitivamente un NIVEL INVENTIVO**, con respecto a los documentos **D1 y D2** mencionados por el Examinador Técnico.

En conclusión, los argumentos mencionados en el presente acto administrativo carecen de fundamento por las razones expuestas anteriormente; por lo cual solicito respetuosamente que se proceda a **REVOCAR** el artículo primero de la Resolución No. 27.327 del 10 de mayo de 2013 y se proceda a **CONCEDER** el privilegio solicitado para la **NUEVA REIVINDICACION 1 (anexa)** de la invención titulada **"4-[4-({[4-CLORO-3-(TRIFLUOROMETIL)FENIL]CARBAMOIL}AMINO)-3-FLUOROFENOXI]-N-METIL PIRIDINA-2-CARBOXAMIDA MONOHIDRATO"** a nombre de la sociedad **BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESSELLSCHAFT**, que cumple con el requisito de

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



Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.

Abogados Consultores - Marcas y Patentes

Bogotá D.C. - Colombia
Avda. 22 Park Way No. 37 - 31 Of. 202
Tels. (571) 2444096 - 3690624
Fax (571) 2442496 A.A. No. 6207
E-mail:

mdeabogados@cable.net.co

mdelawof@cable.net.co

mdelawof@impsat.net.co

NOVEDAD, NIVEL INVENTIVO Y APLICACION INDUSTRIAL exigidos en la Decisión
486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Atentamente,

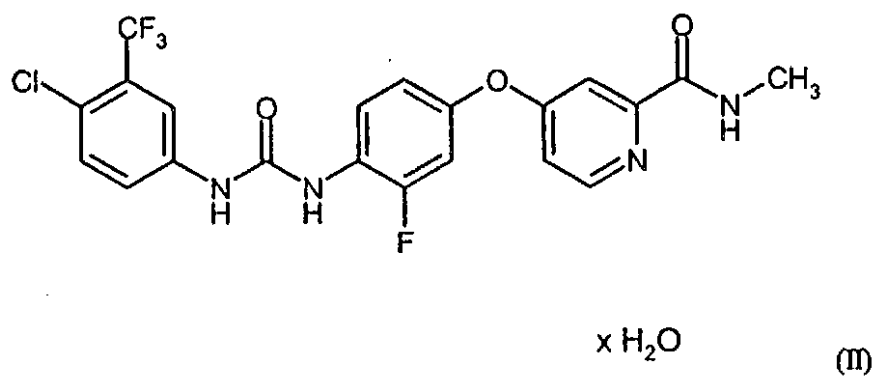


JAI ME EDUARDO DELGADO VILLEGAS
C.C. No. 19'270.955 de Bogotá
T.P. No. 43.308 del Consejo Superior de la Judicatura.

Anexos: Nueva Reivindicación (1) en un folio.

NUEVA REIVINDICACION

1. Un compuesto de la fórmula (II)



en forma cristalina.