

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:38738

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-158446

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 26
del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 4 de julio de 2013, con el N° 13-158446-00000-0000, por la(s) sociedad(es) Novartis A.G., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "FORMAS CRISTALINAS DE 5-CLORO-N2-(2-ISOPROPOXI-5-METIL-4-PIPERIDIN-4-IL-FENIL)-N4-[2-(PROPAN-2-SULFONIL)-FENIL]-PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA", que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2011/065030 del 15 de diciembre de 2011.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 680 el 29 de noviembre de 2013, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 9330, notificado por fijación en lista el 5 de agosto de 2014, se requirió a (los) señor(es) solicitante(s) en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

CUARTO: Que (los) señor(es) solicitante(s) mediante escrito radicado bajo el N° 13-158446-00007-0000 el 24 de octubre de 2014, respondió (respondieron) oportunamente el requerimiento formulado y presenta(n) nueva(s) reivindicación(es) 1 a 26 que reemplaza(n) la(s) originalmente presentada(s), atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo. Se aceptó el nuevo capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

QUINTO: Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina "Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial."

SEXTO: Que la(s) reivindicación(es) 1 a 26, no cumple(n) con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:38738

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-158446

6.1. Objeto de la invención.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de suministrar formas

cristalinas del compuesto de 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona las formas cristalinas A y B de la 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina.

6.2 Determinación del estado de la técnica.

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 17 de diciembre de 2010, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de la cual se invoca prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró (encontraron) el (los) siguiente(s) documento(s) que anticipa(n) el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2008/073687	Compounds and compositions as protein kinase inhibitors	19/Junio/2008
D2	Libro	Farmacia Remington	1995
D3	H.G. Brittain. Segunda Edición, Informa Healthcare, NY, 2009	Polymorphism in Pharmaceutical Solids	2009

D1¹ divulga (pág. 77) el compuesto 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5- metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina.

D2² divulga (págs. 1912-1920) ensena el estudio del polimorfismo 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.

D3³ divulga (págs. 106-107 y 116-117) diferentes métodos para la obtención de formas cristalinas.

1 <http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2008073687A2&KC>

=A2&FT=D&ND=3&date=20080619&DB=worldwide.espacenet.com&locale=en_EP

2 A. R. Gennaro. "Remington Farmacia". 19 ed. Ed. Medica Panamericana. 1995

3 Brittain, Harry; Polymorphism in pharmaceutical solids; Informa Healthcare USA, Inc.; New York; 2009.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:38738
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-158446

6.3. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo.

Según lo dispuesto en el artículo 18 de la Decisión 486: *“Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”.*

En el presente caso, la forma cristalina reclamado(a) en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la(s) reivindicación(es) 1 y 8 está(n) referida(s) a: “Una forma cristalina de la 5-cloro-N-2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N-4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina...” (Radicado No 13-158446-00007-0000)

La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la(s) reivindicación(es) 1 y 8, y las reveladas en el (los) documento(s) D1 y D2 que representa(n) el estado de la técnica:

Tabla 1

Características esenciales	D1	D2
Forma cristalina de la 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina	Clorhidrato de 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina (Pag. 77, compuesto 66)	Enseña que el fenómeno de polimorfismo (formas cristalinas) es la capacidad de cualquier elemento o compuesto para cristalizar en más de un sistema cristalino y es un trabajo habitual en el campo de preformulación farmacéutico.
Reiv. 1 que exhibe uno o más picos de difracción en polvo de rayos-X que tienen la máxima en los ángulos de difracción seleccionados a partir de 7.2°, 8.1°, 10.8°, 12.0°, 12.4°, 13.4°, 14.4°, 14.8°, 15.7°, 16.9°, 17.7°, 18.5°, 19.0°, 19.5°, 20.0°, 20.3°, 21.1°, 21.6°, 22.4°, 22.6°, 23.0°, 24.1°, 24.5°, 25.5°, 26.0°, 26.2°, 27.0°, 27.3°, 28.3°, 29.0°, 29.1°, 30.6°, 31.3°, 32.8°, 33.5°, 34.2° y 36.4° (grados 2θ)	No se menciona	Enseña que la caracterización de formas cristalinas para un mismo compuesto por medio del patrón de difracción de rayos X es un método convencional
Reiv. 8 que exhibe uno o más picos de difracción		

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:38738

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-158446

en polvo de rayos-X que tienen la máxima en los ángulos de difracción seleccionados a partir de 5.1°, 5.5°, 5.6°, 9.5°, 9.6°, 10.1°, 11.0°, 11.8°, 12.1°, 12.6°, 13.7°, 14.5°, 14.9°, 15.2°, 16.1°, 16.6°, 16.7°, 17.0°, 17.1°, 17.5°, 17.7°, 18.0°, 18.8°, 19.0°, 19.3°, 19.5°, 20.5°, 20.9°, 21.5°, 21.9°, 22.1°, 22.4°, 22.8°, 23.2°, 23.7°, 23.9°, 24.3°, 24.5°, 24.8°, 25.1°, 25.4°, 25.9°, 26.4°, 26.8°, 27.8°, 28.1°, 28.6°, 29.1°, 29.6°, 29.8°, 30.6°, 31.6°, 32.7°, 33.5°, 34.2°, 35.4°, 35.6° y 36.8° (grados 2θ).		
---	--	--

Aproximación método problema-solución para polimorfos (formas cristalinas)

1. Determinación del estado de la técnica más cercano:

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en las reivindicaciones 1 y 8 porque divulga el compuesto clorhidrato de 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina (compuesto 66, pág. 77).

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

La diferencia entre la invención definida en las reivindicaciones 1 y 8 y el compuesto del documento D1, consiste en que la presente solicitud revela de manera específica las formas cristalinas A y B del compuesto de D1, caracterizadas por picos de difracción de rayos X en polvo, punto de fusión, termogravimetría y bandas de absorción infrarroja.

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

Según la descripción de la solicitud efecto técnico que logra la diferencia consiste en proporcionar diferentes formas cristalinas de 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5- metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina.

4. Establecimiento del problema técnico objetivo a solucionar con base en el estado de la técnica más cercano:

El problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular como la necesidad de identificar y caracterizar diferentes formas cristalinas de 5-cloro-N2-(2-isopropoxi- 5- metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:38738

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-158446

5. Comprobación de la solución al problema técnico objetivo de la solicitud:

La descripción carece de soporte técnico que permita evidenciar un efecto superior o inesperado de los cristales reclamados en la presente solicitud con respecto a compuesto 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5- metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina divulgado en el arte previo. Por lo tanto se puede concluir que no existe un efecto técnico probado, porque no se demuestra las ventajas relacionadas con los porlormorfos de la actual solicitud, con referencia a la forma sólida del compuesto divulgado previamente en D1.

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 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 tableteado e interacción con los componentes de la formulación (pág. 1913 ambas columnas), y una vez establecido que el compuesto 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5- metil-4-piperidin-4-il-fenil)- N4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina 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 (pág. 1915 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 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5- metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina, 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 D2 para identificar las formas polimórficas de la molécula en cuestión, que además pueden ser analizadas por métodos de cristalografía conocidos (págs. 1915-1919). De tal manera, no es posible concluir que la identificación de las formas polimórficas A y B reclamadas en la actual solicitud envuelvan actividad inventiva, como quiera que la molécula misma ya era conocida con anterioridad; es decir, la

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:38738

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-158446

identificación de las formas cristalinas reclamadas y caracterizadas mediante la técnica de DRX, métodos térmicos, espectroscopia infrarroja, entre otros, no representa un avance técnico real y tampoco un salto cualitativo a la regla técnica porque no fue demostrado en la descripción de la solicitud algún efecto asociado, comoquiera que no se encontró alguna prueba o ensayo que permitiera determinar las ventajas reales de las formas polimórficas A y B del compuesto 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5- metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina con respecto a la forma sólida del mismo compuesto conocida con anterioridad que permita probar, un efecto realmente inesperado asociado con la estabilidad.

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, al compuesto 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5- metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina, divulgado en D1, con el fin de determinar la existencia de las formas cristalinas A y B del mismo, tal como las reivindicadas.

De acuerdo con lo expuesto, las reivindicaciones 1 y 8 y sus dependientes 2 - 7 y 9 – 16 no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

La reivindicación 17 consiste en un método para la preparación de una forma cristalina de la 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5- metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina, el cual comprende el paso de hacer reaccionar el diclorhidrato de la 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5- metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina en un solvente, con cuando menos dos equivalentes de hidróxido de sodio acuoso.

Tabla 2

Características esenciales	D1	D3
Método para la preparación de una forma cristalina de la 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina, el cual comprende:	No se menciona	Cristalización reactiva (Págs. 106-107)
Hacer reaccionar el diclorhidrato de la 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5- metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina en un solvente, con cuando menos dos equivalentes de hidróxido de sodio acuoso.	Sal HCl de la 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5- metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina (Pág. 77, compuesto 66)	Consiste en la cristalización por la reacción de dos entidades químicas en solución para producir un compuesto menos soluble.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:38738

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-158446

El documento D1 constituye el estado de la técnica cercano a la invención porque da a conocer la sal clorhidrato del compuesto 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5- metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina (pág. 77, compuesto 66).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 17 y el documento D1, consiste en que menciona el procedimiento para obtener una forma cristalina del compuesto 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5- metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina.

El efecto que logra incluir estas característica es que proporciona un método de obtención de una forma cristalina de 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5- metil-4-piperidin-4-il-fenil)- N4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular como la necesidad de suministrar un procedimiento de obtención de una forma cristalina del compuesto 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina.

Sin embargo, el documento D3 enseña que una forma de obtención de formas cristalinas es la cristalización reactiva que consiste en la cristalización por la reacción de dos entidades químicas en solución para producir un compuesto menos soluble, donde un ejemplo de esta es la obtención de una forma cristalina de la sal clorhidrato de hidroclorotiazida a partir de una solución que comprende hidroclorotiazida por la adición de ácido clorhídrico (págs. 106-107). Además, el documento D3 enseña que el solvente y la temperatura son factores que afectan la cristalización (págs. 93-96).

Por lo tanto, la persona del oficio normalmente versada en la materia haría reaccionar la sal clorhidrato de 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina disuelta en un solvente mediante la adición de hidróxido de sodio para dar lugar al compuesto 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina como base libre, que cristalizara por su baja solubilidad en el medio de reacción. Asimismo, aprovecharía la disolución de la molécula en diferentes solventes y/o el calentamiento de la solución tal como lo establece la bibliografía básica utilizada por el técnico medio, por lo que resulta obvio diseñar una secuencia de cristalización por reacción y calentamiento en diferentes solventes o estos mismos en diferentes proporciones, con el ánimo de obtener las formas cristalinas de interés, más aun si se conoce el fundamento teórico para la obtención de cristales por reacción, diferencias en solubilidad y; modificando parámetros adicionales como temperatura, velocidad de enfriamiento, agitación, presión, evaporación, con la expectativa razonable de encontrar los ordenamientos cristalinos reivindicados.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:38738

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-158446

Por lo anterior, la reivindicación 17 y sus dependientes 18 a 20 no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

La reivindicación 21 consiste en un método para la conversión de la forma cristalina B de la 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina hasta la forma cristalina A de la 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina mediante la adición de una pequeña cantidad de la forma cristalina A en una suspensión de la Forma B de la 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina en un solvente.

La reivindicación 24 consiste en un método para la conversión de la forma cristalina B de la 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina hasta la forma cristalina A de la 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina mediante el calentamiento de una suspensión de la Forma B de la 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina en un solvente.

Tabla 3

Características esenciales	D1	D3
Método para la conversión de la forma cristalina B de la 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina hasta la forma cristalina A de la 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina que comprende:	No se menciona	Cristalización por suspensión con o sin siembra de cristales (Págs. 116-117)
Adicionar una pequeña cantidad de la forma cristalina A a una suspensión de la Forma B de la 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina en un solvente (reivindicación 21)	5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina (Pág. 77, compuesto 66)	La cristalización por suspensión y siembra consiste en la suspensión de una forma sólida y posterior sembrado con la forma sólida más estable para dar lugar a esta (págs.116-117)
Calentar una suspensión de la Forma B de la 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina en un		La cristalización por suspensión sin siembra da lugar a la forma más estable y ocurre por una transformación mediada

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:38738

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-158446

solvente (reivindicacion 24)		por el solvente, la cual puede verse afectada por la temperatura
---------------------------------	--	--

El documento D1 constituye el estado de la técnica cercano a la invención porque da a conocer el compuesto 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5- metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina (pág. 77, compuesto 66).

La diferencia entre la invención definida en las reivindicaciones 21 y 24 y el documento D1, consiste en que mencionan procedimientos para obtener la forma cristalina A del compuesto 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5- metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina a partir de su forma cristalina B.

El efecto que logra incluir esta característica es que proporciona diferentes métodos de obtención de la forma cristalina A de 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5- metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular como la necesidad de suministrar diferentes procedimientos de obtención de la forma cristalina A del compuesto 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina a partir de la forma cristalina B.

Sin embargo, el documento D3 enseña que una manera de transformar formas cristalinas a la correspondiente más estable consiste en la suspensión de diferentes formas cristalinas con o sin sembrado. La suspensión sin sembrado da lugar a la forma más estable y ocurre por una transformación mediada por el solvente, la cual puede verse afectada por la temperatura como sucede con la sulfamerazina (pág. 116). Por otra parte, la suspensión con sembrado, que también da lugar a la forma más estable, se utiliza cuando ya se conocen varias formas polimórficas, y el requisito es la identificación de la forma cristalina más estable; en esta cristalización, una cantidad de las formas cristalinas conocidas se suspenden en un disolvente durante un periodo prolongado; en teoría, dichas formas cristalinas se transformarían fácilmente en la forma más estable debido a una cinética favorable (pág. 117).

Por lo tanto, la persona del oficio normalmente versada en la materia emplearía la técnica de cristalización por suspensión con siembra o sin siembra, en la forma cristalina B del compuesto 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina para obtener la forma A, conforme lo divulgado en el documento D3.

Por lo anterior, las reivindicación 21 y 24 y sus dependientes 22-23 y 25-26 no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:38738

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-158446

Respuesta a los argumentos de la(s) solicitante(s)

En cuanto tiene que ver con la falta de nivel inventivo la solicitante indica que las formas A y B de la presente solicitud se encuentran en forma de bases libre, debido a que la sal dichlorhidrato se neutraliza con hidróxido de sodio para obtener formas cristalinas del compuesto reclamado como una base libre, y no en forma de clorhidrato tal como lo sugiere y recomienda D1. En cuanto al efecto técnico las formas cristalinas del compuesto que se reclama en la presente solicitud resultan tener una menor higroscopicidad a una humedad relativa del 84% o del 93% siendo la forma A la forma cristalina conocida más estable de este compuesto lo que la hace adecuada para emplearla en la formulación de medicamentos que tengan características adecuadas y aceptables, así como una vida útil prolongada gracias a la estabilidad del activo. Adicionalmente, la forma A tiene buena solubilidad en agua y es mucho más en solventes orgánicos. La estabilidad mejorada de la forma A hace esta forma sea la adecuada para el manejo y la formulación en una forma de dosificación farmacéutica con características aceptables. En contraste, la sal de HCl del compuesto sería mucho menos deseable, tal como lo sugiere D1. Presenta la solicitante una tabla comparativa de AUC 0-24 (hrs*nM), donde el clorhidrato de D1 tiene un resultado de 29601.7 y la solución del compuesto en forma de base libre tiene un AUC de 70789.7.

Al respecto, esta Superintendencia se permite aclarar a la solicitante que si bien D1 no divulga de manera específica las formas cristalinas A y B de 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina, esta anterioridad sí divulga la forma base de dicho compuesto a partir del cual es posible obtener su forma base mediante la adición de un álcali bajo las condiciones adecuadas como se explicó en el examen de patentabilidad. Por otra parte, en cuanto tiene que ver con los resultados de higroscopicidad y solubilidad a los que hace referencia la solicitante, se debe señalar que los mismos de ninguna manera pueden considerarse evidencia de una mejor estabilidad de los polimorfos reivindicado frente a las formas conocidas de este compuesto, toda vez que la solicitante no realizó un estudio de estabilidad que sustente esta afirmación. Las determinaciones realizadas por la solicitante corresponden simplemente a una caracterización de las propiedades fisicoquímicas de una nueva configuración polimórfica, lo cual como se explicó anteriormente no puede considerarse como una ventaja o efecto real de los sólidos desarrollados toda vez que esto hace parte del proceso de preformulación durante la determinación de las posibles formas cristalinas de un agente farmacéutico.

Por su parte, el documento D2 indicaba 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 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

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:38738

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-158446

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 (pág. 1913 ambas columnas), y una vez establecido que el compuesto 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5- metil-4-piperidin-4-il-fenil)- N4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina 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 (pág. 1915 columna de la izquierda). En consecuencia, los argumentos presentados por la solicitante no soportan el nivel inventivo de la presente solicitud.

En cuanto tiene que ver con los resultados de AUC presentados por la solicitante con su respuesta, se aclara que estos no sustentan el nivel inventivo de la presente solicitud, toda vez que no está relacionado con ninguno de los polimorfos reclamados en las cláusulas 1 a 16 del pliego reivindicatorio modificado. Como lo indica la solicitante, dichos valores de AUC corresponden a la solución del compuesto de forma base libre, y por lo tanto estos resultados no pueden atribuirse a las estructuras cristalinas reivindicadas ya que la red cristalina se destruye al elaborar una solución. Por lo tanto, la tabla comparativa no sustenta el nivel inventivo de la materia reclamada.

La solicitante argumenta que el problema técnico objetivo consiste en ¿Cómo modificar el compuesto 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5- metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina para que sea más higroscópico y además tenga biodisponibilidad 3 veces mayor a la que se conoce en el arte previo?.

Al respecto esta Superintendencia no concuerda con el planteamiento que realiza la solicitante, toda vez que como se explicó anteriormente la higroscopicidad corresponde a la determinación de una propiedad fisicoquímica de un sólido y no puede considerarse un efecto técnico inesperado o sorprendente. De igual forma, los resultados de a AUC no son un efecto técnico de los cristales reclamados ya que corresponden a la forma base en solución que por ende no es cristalina. El problema planteado por la solicitante no puede ser aceptado por esta Oficina porque implica que la solicitante podría desarrollar un cristal que solucione un problema específico lo cual no es posible ya que la formación de un polimorfo no corresponde a un diseño racional del solicitante para lograr un compuesto con una propiedad particular, y aunque los cristales reclamados corresponden a nuevos estados cristalinos del agente 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5- metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina, los cristales obtenidos son producto de un estudio de cristalización reactiva sobre la sal clorhidrato de la molécula en cuestión, que se basa en la capacidad intrínseca y no inducible del compuesto para cristalizar en una estructura inesperada y con propiedades fisicoquímicas no predecibles.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:38738

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-158446

Argumenta la solicitante que D1 no hace referencia a una sola forma cristalina ni muestra un patrón o análisis cristalográfico que permita caracterizarla, ni mucho menos sugerirle a la persona medianamente versada en la materia que obtener una forma física con mejores propiedades se podría lograr mediante los cristales aquí reclamados. Indica la solicitante que D2 es solo un texto de consulta que da a conocer generalidades acerca de los polimorfos.

Este Despacho considera que contrario a lo afirmado por la solicitante, el estado de la técnica representado por los documentos D1 y D2 en forma conjunta sí proveen sugerencias o motivación suficiente para que aplicando los métodos y conocimientos que se tiene sobre el polimorfismo revelados en D2, al compuesto 5- cloro-N2-(2-isopropoxi-5- metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina, divulgado en D1, logren formas cristalinas alternativas, tales como las formas A y B objeto de la presente solicitud. El documento D1 divulga el precursor de las formas polimórficas de la presente solicitud, y D2 provee las enseñanzas que motivan el desarrollo de las forma polimórficas de un agente farmacológicamente activo con el fin de modificar sus propiedades fisicoquímicas para identificar la forma más adecuada para el desarrollo de fármacos, tal como se estableció en el examen de patentabilidad.

En cuanto tiene que ver con los métodos de obtención de la forma cristalina A del compuesto 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5- metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina la solicitante afirma que dichas metodologías no se mencionan de manera explícita en D3 y D1 no provee ninguna motivación o sugerencia a tomar el compuesto 66 como punto de partida en la búsqueda de nuevas formas cristalinas por lo cual la presente invención no es obvia.

En respuesta a los argumentos de la solicitante este Despacho reitera que D1 y D3 estudiados en conjunto sí proveen enseñanzas suficientes que permiten a la persona versada en la materia plantear los métodos de fabricación de formas cristalinas como las de la presente solicitud. La persona versada en la materia está en capacidad de reaccionar la sal clorhidrato de 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina disuelta en un solvente mediante la adición de hidróxido de sodio para dar lugar al compuesto 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina como base libre, que cristalizará como consecuencia de su baja solubilidad en el medio de reacción. Asimismo, aprovecharía la disolución de la molécula en diferentes solventes y/o el calentamiento de la solución tal como lo establece la bibliografía básica utilizada por el técnico medio, por lo que resulta obvio diseñar una secuencia de cristalización por reacción y calentamiento en diferentes solventes o estos mismos en diferentes proporciones, con el ánimo de obtener las formas cristalinas de interés. En consecuencia, los procesos reivindicados corresponden a la aplicación de una tecnología ampliamente conocida para el desarrollo de polimorfos en donde se

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:38738

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-158446

realizan las adaptaciones correspondientes para lograr las formas sólidas alternativas.

En conclusión, teniendo en cuenta que los argumentos de la solicitante no desvirtúan de manera alguna las objeciones a la patentabilidad ya sustentada, el Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada “FORMAS CRISTALINAS DE 5-CLORO-N2-(2-ISOPROPOXI-5-METIL-4-PIPERIDIN-4-IL-FENIL)-N4-[2-(PROPAN-2-SULFONIL)-FENIL]-PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA”.

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a la(s) sociedades(es) Novartis A.G, advirtiéndole(s) que contra ella procede el recurso de reposición, ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 30 Jul 2015

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor(a)

CARLOS R. OLARTE GARCIA, office@olartemoure.com

Elaboró: Emilse Cano Urrego
Revisó: Rubiela Pacanchique Vargas
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez
Aprobó: José Luis Londoño FernÁndez