

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:103790

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-158446

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

En ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en el numeral 34 del artículo 3 del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO

PRIMERO: Que mediante Resolución No. 38738 del 30 de Julio de 2015, la Superintendencia de Industria y Comercio denegó la patente de invención a la creación denominada: “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”, con fundamento en el artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, al estimar que las reivindicaciones 1 a 26 no cumplen con el requisito de nivel inventivo.

SEGUNDO: Que mediante escrito radicado en esta Entidad el 18 de Septiembre de 2015, con el No. 13-158446-00011-0000, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, la sociedad NOVARTIS AG, interpuso recurso de reposición contra la citada Resolución, con fundamento en los argumentos que a continuación se sintetizan:

En primer lugar, la recurrente solicita que se reconsidere la decisión de negar el capítulo reivindicatorio pendiente, conformado por 26 reivindicaciones, o que en su defecto se protejan aquellas reivindicaciones que el Despacho considere cumplen con los requisitos de patentabilidad. Asimismo señala que presenta una solicitud divisional que reclama procesos para preparar composiciones farmacéuticas de las formas cristalinas reivindicadas en las cláusulas 1 y 8, las cuales encuentran soporte en las páginas 14 y 15 del capítulo descriptivo.

Adicionalmente, la recurrente sostiene que la invención hace referencia a dos formas cristalinas de la 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina caracterizadas por sus picos de difracción de rayos X en polvo, las temperaturas de fusión, de descomposición y las bandas de absorción IR, asimismo, se reivindican las composiciones que las contienen y los métodos de producción de las mismas.

Respecto de las enseñanzas del documento D1 la recurrente señala que no divulga ni menciona las formas cristalinas del compuesto 66, debido a que este documento solo revela la forma de base libre y que se enumera dentro de una lista de 289 compuestos en total, sin determinar de manera alguna la necesidad de encontrar formas alternativas de dicho compuesto. El documento D1 si bien hace referencia a una sal, no divulga las formas cristalinas ni el patrón o análisis cristalográfico que permita caracterizarla y mucho menos información que le sugiera a la persona versada en la materia la existencia de estas formas físicas ni

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:103790

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-158446

sus propiedades. Y continúa señalando la recurrente que una persona versada en la materia no encontraría motivación alguna en el documento D1 para modificar el compuesto 66 (entre 289 listados), debido a que este compuesto sólo se enumera en una lista presente en el documento D1, mas no se presenta de forma preferencial y mucho menos se divulga la manera como se sintetizan los cristales reivindicados. Y frente a los documentos D2 y D3 citados en la Resolución impugnada, la recurrente señala que no permiten predecir u obtener las formas cristalinas caracterizadas en la solicitud, debido a que el documento D2 es un texto de consulta que da a conocer generalidades acerca de los polimorfos en el campo farmacéutico y técnicas para producirlos pero no sugiere de manera explícita la manera de obtener los polimorfos de la solicitud, por lo que no motivaría a una persona versada en la materia a obtener dichas formas dado que no se encuentran divulgadas en el documento D1.

Por otra parte, la recurrente sostiene que no hay un método general para la predicción de estructuras cristalinas a partir de una fórmula molecular y el diseño de sólidos orgánicos que presenten propiedades deseables es imposible de lograr a partir del estado de la técnica citado, por lo que solicita que se reconozca el nivel inventivo de la materia reivindicada.

Respecto de 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 que se menciona en las reivindicaciones 17, 21 y 24 es necesario aclarar que dichas metodologías no se encuentran divulgadas de manera explícita en el documento D3. La recurrente afirma que este documento no menciona los disolventes, ni las proporciones de los mismos para la obtención de la forma cristalina A y el documento D1, no motiva ni sugiere tomar el compuesto 66 como punto de partida para la búsqueda de nuevas formas cristalinas.

La recurrente señala que incluso a partir de la sal clorhidrato del compuesto una persona versada en la materia no tendría motivación alguna para obtener la forma A o B y mucho menos la garantía de llegar a dichas formas con los resultados inesperados que se reportan, por lo que solicita al Despacho considerarlas inventivas en vista de que los documentos D1 y D2 o bien D3 no anticipan sus elementos estructurales.

En cuanto al efecto técnico asociado a las formas cristalinas, la recurrente argumenta que en el presente caso la alta temperatura de fusión incide en la estabilidad y su baja higroscopicidad mejora las opciones de trabajo con el fármaco, además la recurrente señala que la biodisponibilidad es 3 veces mayor a la de la sal del compuesto en la forma amorfa, es decir, la cristalinidad incide en las propiedades farmacocinéticas del compuesto. Adicionalmente, la recurrente manifiesta que para negar la existencia de nivel inventivo es necesario no solamente que la combinación de enseñanzas indique la manera de obtener el

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:103790

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-158446

producto sino que exista la sugerencia o razón tal que lleve al técnico con conocimientos medios a combinar las enseñanzas de los documentos. Asimismo, en el caso de los polimorfos se presenta una estructura inesperada no derivable por la persona medianamente versada en la materia.

A continuación, la recurrente cita el fallo emitido por la Sección Primera del Consejo de Estado en sentencia del 15 de septiembre de 2011 para el caso de las formas hidratadas y cristalinas de ziprasidona¹ e indica lo siguiente: *“aun conociendo la forma de obtener un compuesto hidratado y cristalizado, lo impredecible era determinar qué cristales podrían obtenerse de la ziprasidona y cuáles serían sus propiedades; luego, una persona versada en la materia no podía derivar en forma obvia que tal compuesto solucionaría el problema técnico”*. Y agrega que: *“el nivel inventivo del [...] compuesto no comprendido en el estado de la técnica (novedoso), radica en las características de solubilidad, higroscopía y estabilidad termodinámica no esperadas ni predecibles del compuesto ziprasidona, las cuales permitieron su formulación inyectable (nivel inventivo)”*, para concluir que al aplicar el raciocinio del Honorable Consejo de estado al presente caso, es posible concluir que la forma polimórfica reivindicada se caracteriza por picos del patrón de difracción de rayos X en polvo, temperatura de fusión, temperatura de descomposición y bandas de absorción IR, los cuales no se encuentra reportados en el estado de la técnica ni sugeridas ni la posibilidad de producir formas cristalinas, tampoco las propiedades de higroscopicidad y estabilidad, por lo que se debe reconocer la novedad y el nivel inventivo de las formas A y B reivindicadas, en razón a que se deben presentar sugerencias explícitas y suficientes para anticipar los cristales reivindicados.

Finalmente, la recurrente sostiene que el examen realizado por el Despacho se presenta con un enfoque retrospectivo porque la búsqueda de anterioridades se realizó a posteriori, tomando como punto de partida la misma invención, sin realizar el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que tuvo que afrontar el técnico con conocimientos medios en la materia, en el momento en el que la invención no era conocida. Y agrega que no es apropiado anticiparse a los resultados presentados por la invención porque de esta manera siempre resultará obvio todo objeto presente en una solicitud de patente. Y concluye que la solución propuesta no resulta previsible a partir del estado de la técnica citado.

TERCERO: Que dentro del contexto antes descrito, esta Entidad procede a resolver el recurso de reposición interpuesto en los siguientes términos:

Como lo señala la recurrente, el capítulo reivindicatorio pendiente está conformado por 26 reivindicaciones, presentes en el radicado bajo el No. 13-158446-00007-0000 del 24 de octubre de 2014, en el que se definen dos formas cristalinas (A y B) del compuesto 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-

¹ Consejo de Estado. Sección Primera. Expediente No. 110010324000200300003 01. Consejero ponente: María Claudia Rojas Lasso.

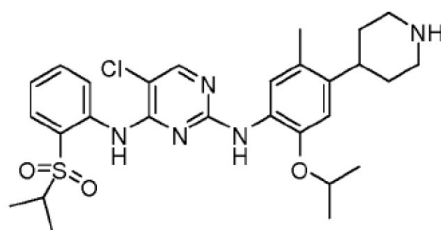
REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:103790

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-158446

(propan-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina (Fig. I) por los ángulos de difracción en polvo (DRX) (2θ), el punto de fusión (174°C y 162°C), la temperatura de descomposición (TGA) mayor que 250°C y las bandas de absorción en el espectro IR (Reivindicaciones 1 a 4 y 5 a 11). Asimismo, las reivindicaciones 5 a 7 y 12 a 14 hacen referencia al grado de pureza del cristal. Las reivindicaciones 15 y 16 definen la composición farmacéutica que contiene las formas polimórficas y las reivindicaciones 17 a 26 los métodos para la obtención y conversión de las formas cristalinas.



(I)

En cuanto tiene que ver con la presentación de una solicitud divisional, es del caso señalar que se tramitará de forma separada e independiente en el radicado bajo el No. 15-222394-00000-0000, teniendo en cuenta que se ha cancelado la tasa por fraccionamiento de la solicitud.

Frente a la caracterización de las configuraciones de estado sólido del compuesto 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina, cuya denominación común internacional (DCI) es ceritinib (código LDK378), este Despacho encuentra que se presenta en términos de las técnicas convencionales y que en efecto, corresponde a los polimorfos A (caracterizado en la reivindicación 1) y B (caracterizado en la reivindicación 8), de acuerdo con el patrón de difracción DRX en polvo anexo en la memoria descriptiva de la solicitud (Figs. 1 y 4, Págs. 1 y 4 dibujos). También es del caso señalar que este compuesto es inhibidor ALK (Párr. 0143 del documento D1) y los estudios preclínicos han demostrado su potente actividad antitumoral (Párr. 0148, Pág. 144). Actualmente, se encuentra en estudios clínicos de fase I y II y fue inicialmente divulgado en el documento D1 (WO2008073687) (Pág. 77, compuesto No. 66), tanto en la forma de base libre como en la forma de sal clorhidrato.

Bajo este panorama, este Despacho encuentra que le asiste la razón a la recurrente cuando argumenta que el documento D1 no divulga las formas cristalinas A y B, ni el patrón de difracción de rayos X (DRX). Sin embargo, si divulga el compuesto de forma concreta y específica, tanto en su forma de base libre como de sal, por lo que la identificación de dos formas de configuración del estado sólido del compuesto ceritinib y de sus propiedades no representa un verdadero salto cualitativo en la regla técnica, en la medida que el documento D2 divulga las bases para el estudio y caracterización de formas polimórficas y le indica el camino a la persona versada en la materia para comprender que un

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:103790

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-158446

compuesto puede presentar diferentes formas cristalinas que difieren en sus propiedades fisicoquímicas, tales como: la solubilidad, estabilidad, velocidad de disolución, higroscopicidad entre otras, y es además una práctica habitual en los estudios de preformulación dentro de los cuales se incluyen trabajos rigurosos, 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) los métodos de preparación de cada forma, (vi) el 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 Ceritinib (5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5- metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina) presenta polimorfismo, se aplican procedimientos a través de los cuales, el preformulador puede preparar diversas formas cristalinas en cantidades más grandes para su evaluación y adecuarlas, para incorporarlas en las formas posológicas (Pág. 1915 columna de la izquierda). Así, la recurrente falla al indicar que la persona versada en la materia no encontraría la sugerencia o motivación razonable para buscar las formas cristalinas del compuesto 66, dado que contaba con la expectativa razonable de formular el compuesto en un sistema farmacéutico y por ende de la necesidad de adecuar las características fisicoquímicas del compuesto, dada la potente actividad antitumoral del mismo y la necesidad de garantizar las propiedades farmacocinéticas requeridas para que alcance el sitio blanco o de acción.

Asimismo, frente a la posibilidad de predecir el resultado, cuando se estudian las diferentes configuraciones cristalinas de un compuesto, es del caso manifestar que las dos formas cristalinas reivindicadas de Ceritinib (A y B) son producto de la determinación de la capacidad intrínseca de las moléculas de materializar estructuras tridimensionales ordenadas mediante el manejo de un conjunto de condiciones fisicoquímicas que median la reacción, hecho éste en el que el investigador no interviene en calidad de creador y responsable del diseño arquitectónico del cristal, tal y como lo han señalado en repetidas oportunidades autoridades en cristalografía, quienes han reconocido que no es posible predeterminar las características del producto a obtener después de un proceso de cristalización², por lo que se reitera que la materia objeto de análisis carece de nivel inventivo y por lo tanto no cumple con las disposiciones normativas del artículo 18 de la Decisión 486.

Si bien es cierto que no existe un método general para la predicción de estructuras cristalinas a partir de una fórmula molecular y menos para el diseño de sólidos orgánicos que presenten propiedades deseables, también es cierto que el compuesto Ceritinib (Compuesto 66, Pág. 77 del documento D1) se encuentra

² Gavezzotti, Angelo. "Are crystal structures predictable?" Dipartimento di chimica fisica ed elettrochimica, Università di Milano, Italy Acc. Chem. Res. 1994, 27, 309-314.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:103790

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-158446

divulgado desde 2008, fecha a partir de la cual, el preformulador farmacéutico reconoce las propiedades fisicoquímicas de la estructura y por lo tanto evalúa la posibilidad de identificar los diferentes ordenamientos en el estado sólido, pero esta situación no implica el desarrollo de una verdadera actividad inventiva.

Respecto de los métodos de obtención de las formas cristalinas A y B del compuesto Ceritinib (5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina) que se mencionan en las reivindicaciones 17, 21 y 24 es importante resaltar que en general, las metodologías para la obtención de ordenamientos sólidos se encuentran ejemplificadas en el documento D3 que 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 del documento D3). En consecuencia, los métodos definidos en las reivindicaciones 17 a 26 no son inventivos por cuanto se derivan de la aplicación de medios técnicos conocidos, divulgados en el documento D3, aplicados al compuesto 66 divulgado en el documento D1 (Pág. 77).

En cuanto al efecto técnico asociado a las formas cristalinas A y B de Ceritinib, específicamente, frente a la mayor temperatura de fusión y su incidencia en la estabilidad y baja higroscopicidad del sólido, es importante señalar que la memoria descriptiva de la solicitud no divulga ninguna prueba o ensayo experimental que permita concluir de forma inequívoca, sobre la superioridad de los ordenamientos cristalinos frente a la forma de base libre y su sal clorhidrato en estado amorfo divulgadas por el documento D1. Se reitera que los dibujos que acompañan la descripción presentan los difractogramas (DRX) y los diagramas TGA y de calorimetría diferencial de barrido (DSC), pero no hacen referencia alguna a ensayos comparativos en los que efectivamente se compruebe el efecto inesperado al que hace referencia la recurrente y su impacto sobre las formas farmacéuticas.

Por otra parte, frente al contenido del fallo emitido por la Sección Primera del Consejo de Estado en sentencia del 15 de septiembre de 2011 en el caso de las formas hidratadas y cristalinas de ziprasidona³ y su posible aplicación en el estudio de las formas cristalinas A y B del compuesto Ceritinib este Despacho concluye que contrario a lo que se presenta en el caso ziprasidona, para el compuesto Ceritinib no existe evidencia documental alguna que demuestre la superioridad de las formas cristalinas A y B sobre el estado sólido amorfo en cuanto a la solubilidad, higroscopicidad y estabilidad farmacéutica se refiere. Por

³ Consejo de Estado. Sección Primera. Expediente No. 110010324000200300003 01. Consejero ponente: María Claudia Rojas Lasso.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:103790

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-158446

otra parte, la identificación de las propiedades del estado sólido mediante las técnicas convencionales como DRX, punto de fusión, DSC y TGA no representan un verdadero avance en la regla técnica, por lo que no es posible reconocer el nivel inventivo a la materia reivindicada en aplicación de las consideraciones del Honorable Consejo de Estado en el caso del fallo citado.

Finalmente, es de anotar que el argumento de la recurrente en cuanto a la presunta retrospectividad del examen no es pertinente porque pasa por alto que los documentos citados en la Resolución fueron publicados con anticipación a la fecha de prioridad reivindicada, pertenecen al mismo campo técnico de la invención: inhibidores ALK con efecto antitumoral como el compuesto 66 (Pág. 77 del documento D1) y metodologías para el estudio de formas cristalinas de compuestos con aplicación farmacéutica y abordan el problema técnico, relacionado con el estudio y caracterización de formas sólidas alternativas para adecuar el principio activo a un sistema de formulación. Y por otra parte, de la divulgación aportada no se derivan los resultados inesperados a los que hace referencia la recurrente en cuanto al área bajo la curva (AUC) y las propiedades farmacocinéticas y por otra parte, frente a la estabilidad del compuesto.

Por lo anteriormente expuesto, se reitera que el objeto de la solicitud en estudio no cumple con los requisitos de patentabilidad legalmente previstos, específicamente el de nivel inventivo, y en consecuencia, no se halla mérito para revocar la decisión impugnada.

Con fundamento en las anteriores consideraciones, el Superintendente de Industria y Comercio,

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:103790

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-158446

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Confirmar la decisión contenida en la Resolución No. 38738 del 30 de Julio de 2015, por medio de la cual se denegó una patente de invención.

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente Resolución a la sociedad NOVARTIS AG, advirtiéndole(s) que contra ella no procede recurso alguno, por encontrarse agotada la vía gubernativa.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 31 Dic 2015

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor(a)

CARLOS R. OLARTE GARCIA, office@olartemoure.com

Elaboró: Consuelo Leguizamon Leguizamon

Revisó: Ricardo Camacho Garcia

Aprobó: José Luis Londoño Fernández