

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 15-222394- -1	FECHA: 2016-01-21 15:29:48
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 8
ACT: 519 TRASLADOINFORME	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
CARLOS R. OLARTE GARCIA

Asunto: Radicación: 15-222394- -1
 Trámite: 11
 Evento: 378
 Actuación: 519
 Oficio: 331
 Folios: 8

Patente de Invención	X			Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	X	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/US2011/065030				
Fecha de Presentación Internacional	15/12/2011				

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	15-222394-00000-0000	18 de Septiembre de 2015
Reivindicaciones:	15-222394-00000-0000	18 de Septiembre de 2015
Dibujos:	15-221084-00000-0000	18 de Septiembre de 2015
Prioridad(es):	US61/424,194	17 de Diciembre de 2010

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque ésta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Presentación de solicitud(es) Fraccionaria(s) (Art 36 D 486)

Se acepta(n) para examen la(s) solicitud(es) fraccionarias presentada(s) e identificadas como 15-222394-00000-0000, porque no implica ampliación de la materia contenida en la solicitud inicial, identificada con el radicado bajo el No. 13-158446-00012-0000.

4. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 y 2.

Título de la solicitud: "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".

El problema planteado en esta solicitud consiste en diseñar formas cristalinas del compuesto 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina, cuya denominación común internacional es Ceritinib¹, y un proceso para preparar las composiciones que lo contienen con el fin de mejorar la estabilidad del principio activo durante el tiempo, una vez se reconstituye y evaluar la posibilidad de conversión de la forma cristalina B a la forma A.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un proceso para preparar una composición farmacéutica, en donde el compuesto 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-piperidin-4-il-fenil)-N4-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina cristalino, que presenta unos ángulos de difracción según su espectro DRX 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),

Es mezclado con por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07D401/12, A61K31/506, A61P35/00.

5. De la solicitud de patente

Titulo

El título no corresponde con el objeto de la solicitud porque se debe adecuar al hecho que se trata de proceso para elaborar una formulación farmacéutica de la 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 cristalino, por lo que se sugiere proponer las aclaraciones a que haya lugar.

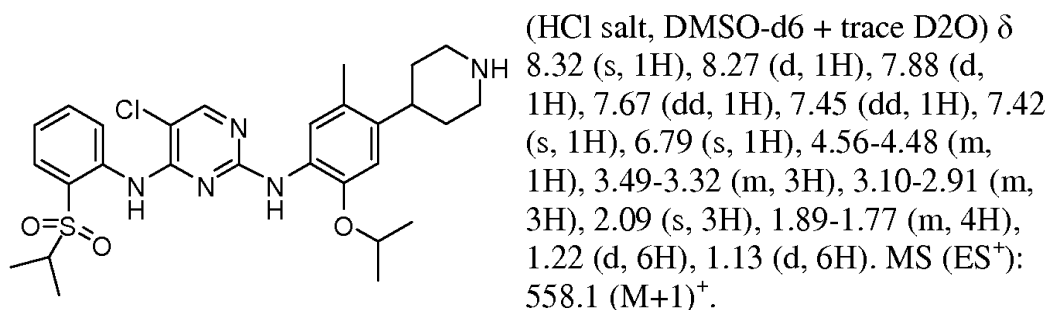
6. Determinación del Estado de la Técnica

¹ http://www.prescrire.org/Docu/DOCSDCI/WHO_INN_ProposedList109.pdf

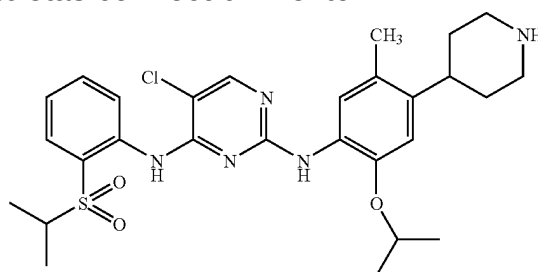
El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad, es decir 17 de Diciembre de 2010, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	WO2008073687	"Compounds and compositions as protein kinase inhibitors"	19/Junio/2008
D2	US2008176881	"compounds and compositions as protein kinase inhibitors"	24/Julio/2008
D3	US20060247241	"2,4-di (phenylamino) pyrimidines useful in the treatment of neoplastic diseases, inflammatory and immune system disorders"	02/Noviembre/2006

El documento D1² divulga el compuesto Ceritinib (Pág. 77, compuesto No. 66) en su forma de base libre y en la forma de sal clorhidrato y los datos de resonancia magnética nuclear para la sal clorhidrato (¹H NMR). El documento también hace referencia a las formas de preparación de las composiciones farmacéuticas que involucran los compuestos divulgados, mediante las operaciones de mezcla, granulación, recubrimiento, disolución o mediante el proceso de liofilización (Pág. 23, Párr. [0056] y Pág. 24, Párrs. [0060 y 0061]).



El documento D2³ divulga el compuesto Ceritinib (Ejemplo 7, Párr. 0269, Pág. 19). El documento también enseña el proceso de síntesis química por medio del cual se obtiene el compuesto 5-cloro-N²-(2-isopropoxi-5-metil-4-il-fenil)-N⁴-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina. El documento también revela el proceso para la formación de la sal clorhidrato y los datos de resonancia magnética nuclear (¹H NMR) del compuesto (Pág. 20, Col. 2). El documento también hace referencia a las composiciones farmacéuticas que lo contienen y a la posibilidad de combinarlo con excipientes (Pág. 10, Párr. 0181 y Pág. 11, Párr. 0186) por medio de la operación de mezcla o granulación para obtener tabletas o tabletas con recubrimiento.

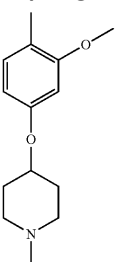
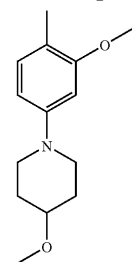


² http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?FT=D&date=20080619&DB=&&CC=WO&NR=2008073687A2&KC=A2&ND=1&locale=en_EP

³ http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=US&NR=2008176881A1&KC=A1&FT=D&ND=1&date=20080724&DB=&locale=en_EP#

El documento D3⁴ divulga compuestos derivados del núcleo de 2,4-di(fenilamino) pirimidina para el tratamiento de enfermedades neoplásicas, inflamatorias y del sistema inmune, específicamente los compuestos 28-18 y 28-19 (Pág. 103), preparados de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 7A (Pág. 30, Párr. [0155] y Pág. 98, Párr.



[0191]): donde Rx es  o . Adicionalmente, en los ejemplos 60 y 61 del documento D3 se hace referencia a dos procesos para preparar formulaciones farmacéuticas, la primera una tableta, mediante la mezcla de un compuesto de los ejemplos 1 a 131 con lactosa, almidón y dióxido de silicio coloidal (Pág. 157, Col. 1, Párrs. [0330 a 0332]) y en segundo lugar un proceso para preparar cápsulas de gelatina blanda mediante la operación unitaria de mezcla, mediante la preparación de una suspensión de un compuesto cualquiera de los relacionados en los ejemplos 1 a 131, con propilenglicol laurato hasta lograr un tamaño de partícula de 1 a 3µm, para luego dispensarlo dentro de las cápsulas de gelatina blanda (Pág. 157, Col. 1, Párrs. [0333 a 0335]).

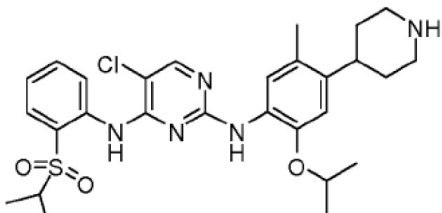
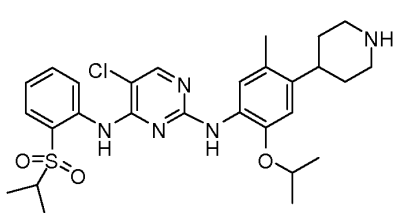
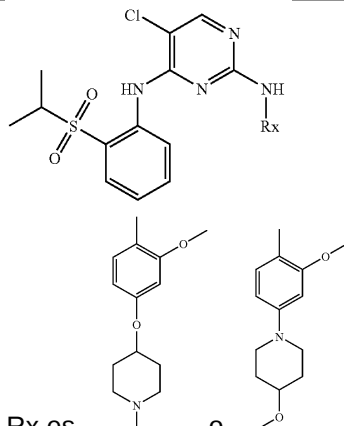
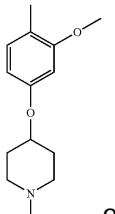
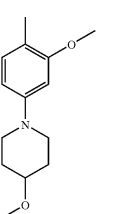
7. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel inventivo (Art 18 D486)

Las reivindicaciones 1 ó 2 consisten en: “Un proceso para preparar una composición farmacéutica, en donde 5-cloro-N²-(2-isopropoxi-5-metil-4-il-fenil)-N⁴-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina”. (Pág. 84 Rad. 15-221394-00000-0000 del 18 de Septiembre de 2015).

Tabla. 1

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D3
Proceso para preparar una composición farmacéutica en donde:	Formas de preparación de composiciones farmacéuticas	Proceso para preparar tabletas y cápsulas de gelatina blanda
El compuesto:  5-cloro-N²-(2-isopropoxi-5-metil-4-il-fenil)-N⁴-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina	 (Pág. 77, compuesto No. 66)	 Donde Rx es  o  Compuestos 28-18 y 28-19 (Pág. 103)

4 http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument;jsessionid=qWiDzNdp9IBJSPwEFZBWrdHM.espacenet_levelx_prod_0?FT=D&date=20061102&DB=&&CC=US&NR=2006247241A1&KC=A1&ND=1&locale=en_EP

Características esenciales	D1	D3
Exhibe los siguientes ángulos de difracción DRX en polvo 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) 6 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°.	No divulga	No divulga
Es mezclado	Mezcla (Pág. 23, Párr. [0056] y Pág. 24, Párrs. [0060 y 0061])	Mezcla (Pág. 157, Col. 1, Párrs. [0330 a 0332])
Con un vehículo farmacéutico	Excipientes farmacéuticos Pág. 24, Párr. [0061])	Excipientes farmacéuticos (Tableta: lactosa, almidón y dióxido de silicio coloidal o para cápsulas de gelatina blanda: propilenglicol laurato) (Pág. 157, Col. 1, Párrs. [0333 a 0335])

Nivel Inventivo frente a D1 y D3

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en las reivindicaciones 1 ó 2 porque divulga el compuesto Ceritinib (Pág. 77, compuesto No. 66) en su forma de base libre y en la forma de sal clorhidrato y los datos de resonancia magnética nuclear para la sal clorhidrato (¹H NMR). El documento también hace referencia a las formas de preparación de las composiciones farmacéuticas que involucran los compuestos divulgados, mediante las operaciones de mezcla, granulación, recubrimiento, disolución o mediante el proceso de liofilización (Pág. 23, Párr. [0056] y Pág. 24, Párrs. [0060 y 0061]).

La diferencia entre la invención, definida en las reivindicaciones 1 ó 2 y el proceso divulgado por el documento D1 consiste en que no se divulga el patrón de difracción de rayos X para las formas A y B polimórficas de Ceritinib.

El efecto que logra el proceso por el control del patrón de cristalización del compuesto (Difracción de rayos X de las formas cristalinas A y B de Ceritinib) consiste en la estabilidad y baja higroscopicidad del sólido.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo mejorar la estabilidad de las composiciones que incluyen Ceritinib, que son elaboradas a través de la operación de mezcla”.

Sin embargo, el documento D3 enseña un proceso para la elaboración de formas farmacéuticas sólidas y de suspensiones de Ceritinib mediante la operación de mezcla de la base libre o sus sales (clorhidrato de Ceritinib) con excipientes farmacéuticos. En particular, el documento D3 enseña dos procesos para preparar formulaciones

farmacéuticas en los ejemplos 60 y 61, la primera una tableta, mediante la mezcla de un compuesto como los indicados en los ejemplos 1 a 131 con excipientes como: lactosa, almidón y dióxido de silicio coloidal (Pág. 157, Col. 1, Párrs. [0330 a 0332]). Asimismo, el documento D3 divulga un proceso para preparar cápsulas de gelatina blanda mediante la operación unitaria de mezcla, mediante la suspensión de un compuesto cualquiera de los relacionados en los ejemplos 1 a 131, con propilenglicol laurato hasta lograr un tamaño de partícula de 1 a 3µm, para luego dispensarlo dentro de las cápsulas de gelatina blanda (Pág. 157, Col. 1, Párrs. [0333 a 0335]).

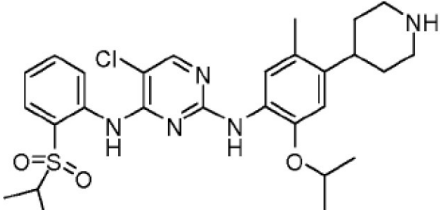
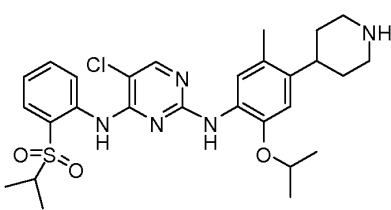
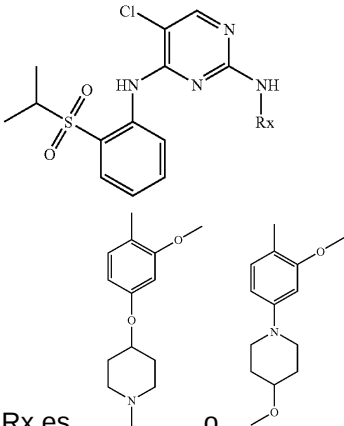
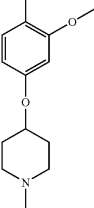
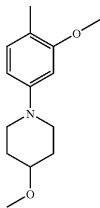
En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, aplicaría los medios técnicos conocidos y divulgados en el documento D3, para el diseño de formas farmacéuticas que incluyen el compuesto Ceritinib en mezcla con excipientes como se divulga en el documento D1 para llegar así al objeto de las reivindicaciones 1 ó 2 de la solicitud, por lo cual se consideran obvias.

En conclusión las reivindicaciones 1 ó 2 cumplen con el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

Las reivindicaciones 1 ó 2 consisten en: “Un proceso para preparar una composición farmacéutica, en donde 5-cloro-N²-(2-isopropoxi-5-metil-4-il-fenil)-N⁴-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina ”. (Pág. 84 Rad. 15-221394-00000-0000 del 18 de Septiembre de 2015).

Tabla. 2

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D2	D3
Proceso para preparar una composición farmacéutica en donde:	Formas de preparación de composiciones farmacéuticas	Proceso para preparar tabletas y cápsulas de gelatina blanda
El compuesto:  5-cloro-N²-(2-isopropoxi-5-metil-4-il-fenil)-N⁴-[2-(propan-2-sulfonil)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina	 (Ejemplo 7, Párr. 0269, Pág. 19)	 Donde Rx es  o  Compuestos 28-18 y 28-19 (Pág. 103)
Exhibe los siguientes ángulos de difracción DRX en polvo 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) ó 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°,	No divulga	No divulga

Características esenciales	D2	D3
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°.		
Es mezclado	Operación de Mezcla (Pág. 10, Párr. 0181 y Pág. 11, Párr. 0186)	Mezcla (Pág. 157, Col. 1, Párrs. [0330 a 0332])
Con un vehículo farmacéutico	Excipientes farmacéuticos para obtener tabletas o tabletas con recubrimiento	Excipientes farmacéuticos (Tableta: lactosa, almidón y dióxido de silicio coloidal o para cápsulas de gelatina blanda: propilenglicol laurato) (Pág. 157, Col. 1, Párrs. [0333 a 0335])

Nivel Inventivo frente a D2 y D3

El documento D2 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en las reivindicaciones 1 ó 2 porque divulga el compuesto Ceritinib (Ejemplo 7, Párr. 0269, Pág. 19). El documento también enseña el proceso de síntesis química por medio del cual se obtiene el compuesto 5-cloro-N²-(2-isopropoxi-5-metil-4-il-fenil)-N⁴-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina y un proceso para la formación de la sal clorhidrato, así como los datos de resonancia magnética nuclear (¹H NMR) del compuesto (Pág. 20, Col. 2). El documento también hace referencia a las composiciones farmacéuticas que lo contienen y a la posibilidad de combinarlo con excipientes (Pág. 10, Párr. 0181 y Pág. 11, Párr. 0186) por medio de la operación de mezcla o granulación para obtener tabletas o tabletas con recubrimiento.

La diferencia entre la invención, definida en las reivindicaciones 1 ó 2 y el proceso divulgado por el documento D2 consiste en que no se divulga el patrón de difracción de rayos X para las formas A y B polimórficas de Ceritinib.

El efecto que logra el proceso por el control del patrón de cristalización del compuesto (Difracción de rayos X de las formas cristalinas A y B de Ceritinib) consiste en la estabilidad y baja higroscopicidad del sólido.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo mejorar la estabilidad de las composiciones que incluyen Ceritinib, que son elaboradas a través de la operación de mezcla”.

Sin embargo, el documento D3 enseña un proceso para la elaboración de formas farmacéuticas sólidas y de suspensiones de Ceritinib mediante la operación de mezcla de la base libre o sus sales (clorhidrato de Ceritinib) con excipientes farmacéuticos. En particular, el documento D3 enseña dos procesos para preparar formulaciones farmacéuticas en los ejemplos 60 y 61, la primera una tableta, mediante la mezcla de un compuesto como los indicados en los ejemplos 1 a 131 con excipientes como: lactosa, almidón y dióxido de silicio coloidal (Pág. 157, Col. 1, Párrs. [0330 a 0332]). Asimismo, el documento D3 divulga un proceso para preparar cápsulas de gelatina blanda mediante la operación unitaria de mezcla, mediante la suspensión de un compuesto cualquiera de los relacionados en los ejemplos 1 a 131, con propilenglicol laurato hasta lograr un tamaño de partícula de 1 a 3µm, para luego dispensarlo dentro de las cápsulas de gelatina blanda (Pág. 157, Col. 1, Párrs. [0333 a 0335]).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, aplicaría los medios técnicos conocidos y divulgados en el documento D3, para el diseño de formas farmacéuticas que incluyen el compuesto Ceritinib en mezcla con excipientes como se divulga en el documento D2 para llegar así al objeto de las reivindicaciones 1 ó 2 de la solicitud, por lo cual se consideran obvias.

En conclusión las reivindicaciones 1 ó 2 cumplen con el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

8. Conclusión

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

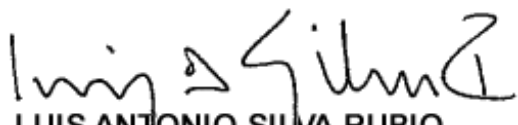
Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2008073687	1 y 2	Nivel Inventivo
D2	US2008176881	1 y 2	Nivel inventivo
D3	US20060247241	1 y 2	Nivel inventivo

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 del día siguiente 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 de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

Finalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones, no pagará la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente al pago por reivindicación adicional.

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.



LUIS ANTONIO SILVA RUBIO
Director de Nuevas Creaciones (e)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2016-01-26

Elaboró: Consuelo Leguizamon Leguizamon
Revisó: Luis Antonio Silva Rubio