

Respuesta a Requerimientos

1 Datos del Solicitante

Nombre:	CARLOS R. OLARTE GARCIA	Dirección Electrónica:	patents@olartemoure.com
Dirección:	patents@olartemoure.com	Domicilio/País de constitución:	COLOMBIA - CUNDINAMARCA - BOGOTA D.C.
Identificación: ☒ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT ☐ PASAPORTE			
Número:	79782747-		

2 Dato de la Creación

Identificación de la Creación	No. de Certificado	Vigencia	No. de Expediente	Tipo Trámite
--------------------------------------	---------------------------	-----------------	--------------------------	---------------------

FORMAS CRISTALINAS DE 5-CLORO-N2-(2-ISOPORPOXI 5-METIL-4-PIPERIDIN-4-IL-FENIL)-N4-[2-(PROPAN-2-SULFONIL)-FENIL]-PIRIMIDIN-2,4-DIAMINA.		000000		15222394	PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II
3	Texto de la Comunicación	RESPUESTA AL OFICIO No. 331, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 04 DE FECHA 26 DE ENERO DE 2016 (PRIMER EXAMEN DE FONDO) P2013/000093A			
4	Anexos				
☒ Anexos					

Alexander Agudelo
Carlos A. Parra
Juan F. Acosta
Mónica Guevara
Andrés Alvarado
Mauricio Ávila
Gina Cáceres
Isabella Herrera
Zaava Ravid
Alejandro Moure
Miguel F. Porras
Camila Vásquez
Catalina Amaya
Laura M. Escobar
Lorena Andrade
Sergio Arboleda
Catalina Jiménez
Daniela González
Maritza Sierra
Gina A. Arias
Guillermo Parra
Erika Jhiset Suárez
Liliana Galindo
Wilson J. Espíndola
Juan Carlos Suárez
José Alejandro Vela
Salvatore Marcenaro
Elsa B. González
Francisco J. Tenjo
Jorge A. Calderón

Medellín
María C. Múnera
Eddie Manotas
Adrián Santamaría
Camilo A. Bernal
Daniela Lopera
Juliana A. Campuzano
Viviana A. Salamanca
Daniel R. Durango

Barranquilla
Gina De Echeona
José J. Dangond

Señores
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente N°. 15-222.394
Solicitud de patente de invención titulada: “PROCESOS PARA PREPARAR COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN FORMAS CRISTALINAS DE CERITINIB”
Solicitante: NOVARTIS AG
Nuestra Ref.: P2013/000093A

RESPUESTA AL OFICIO No. 331, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 04 DE
FECHA 26 DE ENERO DE 2016
(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el Artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. a- En primer lugar, la Examinadora señala que el título de la invención no corresponde con el objeto de la solicitud porque se trata de un proceso para elaborar la formulación farmacéutica.
- b- De acuerdo con la observación de la Examinadora, el título de la invención fue modificado de tal forma que comprende las características esenciales de la misma, a saber:

“PROCESOS PARA PREPARAR COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE
COMPRENDEN FORMAS CRISTALINAS DE CERITINIB”

Por consiguiente, considero superada la objeción relacionada con el título de la invención.

2. a- La Examinadora señala que la presente invención carece de nivel inventivo a la luz de WO2008/073687 (D1), US2008/176881 (D2) y US2006/0247241 (D3).

i) La Examinadora argumenta que D1 es el documento más cercano a las Reivindicaciones 1 o 2 porque divulga el compuesto Ceritinib en su forma de base libre y en la forma de sal clorhidrato. A su vez, D1 hace referencia a formas de preparación de las composiciones allí reveladas que comprende mezcla, granulación, recubrimiento, disolución o liofilización.

La Examinadora señala que la diferencia entre la invención y D1 consiste en que no se divulga el patrón de difracción de rayos X para las formas A y B polimórficas de Ceritinib. Además señala que el efecto que logra el proceso de control del patrón de cristalización consiste en la estabilidad y baja higroscopicidad del sólido. Por consiguiente, la Examinadora plantea que la presente invención pretende mejorar la estabilidad de las composiciones que incluyen Ceritinib, que son elaboradas a través de la operación de la mezcla.

No obstante, la Examinadora resalta que 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. Específicamente los compuestos 28-18 y 28-19 (Página 103) preparados a partir del Ejemplo 7A. Adicionalmente, los Ejemplos 60 y 61 donde se expone un proceso para la elaboración de 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; y un proceso para preparar cápsulas de gelatina blanda mediante la operación unitaria de mezcla, mediante una suspensión de un compuesto cualquiera de los indicados en los Ejemplos 1 a 131 con propilenglicol laurato para luego dispersarlo dentro de las cápsulas de gelatina blanda.

Así, una persona medianamente versada en la materia, aplicaría los medios técnicos conocidos y divulgados en D3 para el diseño de formas farmacéuticas que incluyen el compuesto Ceritinib en mezcla con excipientes como se divulga en D1 para llegar así al objeto de las Reivindicaciones 1 o 2 de la presente invención, por lo cual se considerarían obvias.

ii) La Examinadora también argumenta que D2 es el documento más cercano a las Reivindicaciones 1 o 2 porque divulga el compuesto Ceritinib, 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. A su vez, D2 hace referencia a composiciones farmacéuticas que lo contienen y a la posibilidad de combinarlo con excipientes por operaciones de mezclado o granulado para obtener tabletas o tabletas con recubrimiento. A la luz de lo anterior, y bajo los mismos argumentos anteriormente descritos, la Examinadora concluye que la presente invención carece de nivel inventivo a la luz de D2 y D3.

b- Teniendo en cuenta el arte previo citado por la Examinadora, a continuación me permito realizar el análisis de nivel inventivo de acuerdo con la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC,¹ en donde se señala que “*durante el examen de nivel inventivo debe hacerse un juicio de valor y un análisis objetivo de las divulgaciones previas del estado de la técnica, no influenciados por el conocimiento que ya se tiene de la Invención que se está evaluando. Por tanto, con el fin de minimizar la subjetividad y evitar que se realice un análisis en retrospectiva (“hindsight” ó “a posteriori”), el examen debe relacionar la invención con la solución de un problema técnico, mediante el Método “problema-solución”*”² (énfasis fuera del texto).

A. Identificar el estado de la técnica cercano a la invención reivindicada.

Efectivamente, D1 y D2 pueden considerarse los documentos más cercanos a la presente invención, pues D1 divulga una forma salina del compuesto Ceritinib, y D2, al ser la solicitud provisional estadounidense de la primera prioridad reclamada por D1, su contenido es igual a aquel comprendido en D1.

B. Determinar la diferencia entre la invención y el estado de la técnica cercano.

Ahora bien, me permito indicar que en el arte previo no se divulgan específicamente las formas A y B de Ceritinib involucradas en los procesos de la presente invención. Particularmente, el Compuesto 66 de D1 citado por la Examinadora divulga la sal de clorhidrato de Ceritinib, que es

¹ Guía Para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad Superintendencia de Industria y Comercio, 2014., sección 2.13.5, páginas 131-134.

² *Ibíd.*, sección 2.13.5.1

estructuralmente diferente a las formas de Ceritinib de la presente invención, correspondientes a formas cristalinas de bases libres, caracterizadas por al menos 37 picos de difracción de rayos X. Además, D1 no divulga ninguna forma cristalina del Compuesto 66, mucho menos las formas A o B, ni menciona métodos para producir composiciones que comprendan estas formas cristalinas.

De manera similar, D2 tampoco comprende estructuras cristalinas de Ceritinib, mucho menos las formas A y B tal y como se reclaman en la invención, ni tampoco métodos para obtener composiciones farmacéuticas que los comprendan.

C. Definir el efecto técnico causado y atribuible al elemento diferencial.

En cuanto a los resultados de la invención, si bien la Examinadora reconoce los efectos de estabilidad e higroscopia, no tiene en cuenta el efecto de una mejor solubilidad. Al respecto, la forma A tiene buena solubilidad a pH 1, suficiente solubilidad en agua y buena solubilidad en solventes orgánicos (11mg/mL en pH1, 0.21mg/mL en metanol, respectivamente) como se expone en la página 6, primer párrafo del Capítulo Descriptivo.

Asimismo, los anteriores resultados proporcionan ventajas al momento de la manipulación de la materia prima, así como en la obtención de productos aceptables. La Examinadora ciertamente apreciará que la manipulación (p.e. pesaje) de una sustancia higroscópica para la mezcla no puede ser reproducible debido a que la cantidad de agua adicionada al proceso por un compuesto higroscópico no puede ser controlada. Este no es el caso de la presente invención, pues los compuestos que se proporcionan en la etapa del proceso no son higroscópicos.

Adicionalmente, me permito resaltar que las formas A y B tienen propiedades inesperadas sobre la forma de sal clorhidrato. Particularmente, me permito resaltar los siguientes datos comparativos entre la forma de sal clorhidrato (Compuesto 66 en D1 y D2) y el compuesto base libre de la presente invención correspondiente a experimentos con ratas. Esos experimentos muestran que, comparando la forma de sal clorhidrato con la base libre, esta última presenta una exposición 3 veces mayor, correspondiente a mayor biodisponibilidad. Los experimentos se llevaron a cabo con la forma A de LDK378. Sin embargo, al ser la forma B termodinámicamente menos estable comparado con la forma A (como se observa en la diferencia de punto de fusión (Capítulo Descriptivo, página 9 y 11), implica directamente que la forma B tenga igual o menos solubilidad comparado con la forma A, lo que haría válida la suposición de que la forma B muestre igual o mayor exposición comparado con la forma A.

Forma	Dosis	AUC 0-24h
	mg/kg	hrs*nM
Sal clorhidrato, Formulaci3n de soluci3n (Soluci3n HPBCD)	100	29601.7
Base libre, Formulaci3n de suspensi3n (0.5% metilcelulosa)	100	70789.7

D. Deducir el problema t3cnico objetivo.

Dadas las diferencias estructurales y efectos de la presente invenci3n, me permito indicar que el problema t3cnico se1alado por la Examinadora no est1 completo, pues no considera todos los efectos de la invenci3n, e incluye parte de la invenci3n, pues incluye la etapa de mezcla.

Vale la pena recordar que el Manual Andino de Patentes establece que “Se debe definir el problema sin incluir elementos de la soluci3n, porque entonces la soluci3n ser1a evidente³”. Por lo tanto, no es aceptable que la Examinadora utilice la expresi3n “proceso de mezcla” en el planteamiento del problema t3cnico, porque simplemente estar1a incluyendo elementos de la soluci3n en el problema, lo que la har1a evidente la presente invenci3n. En este punto es importante recordar que el an1lisis de nivel inventivo se debe realizar sin el beneficio de la retrospectiva. Por tanto, al incluir elementos de la soluci3n en el problema t3cnico confirma que la SIC no est1 haciendo un an1lisis objetivo e imparcial.

En ese orden de ideas, el planteamiento correcto del problema t3cnico objetivo debe ser realizado teniendo en cuenta las divulgaciones del arte previo y los efectos presentados en la presente invenci3n. As1, el problema t3cnico que resuelve la presente invenci3n es “¿C3mo proporcionar una composici3n farmac3utica estable, no higrosc3pica y con buena biodisponibilidad?

E. Evaluar si la invenci3n reivindicada, partiendo del estado de la t3cnica cercano y del problema t3cnico objetivo, habr1a sido obvia para la persona medianamente versada en la materia.

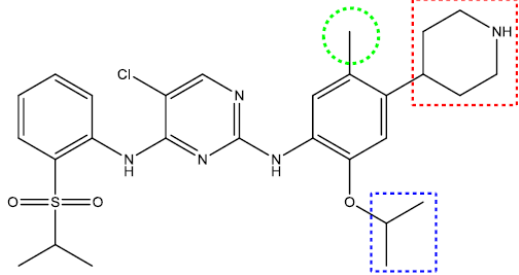
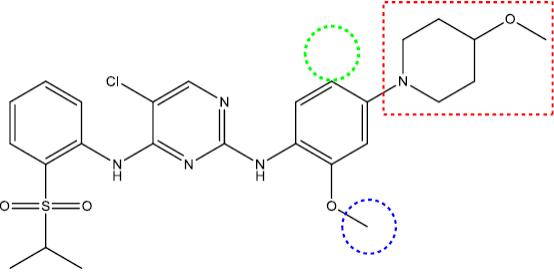
i) De acuerdo con las anteriores consideraciones, me permito resaltar que la presente invenci3n contiene las caracter1sticas de mezclar las formas A y B de Ceritinib con un veh1culo farmac3uticamente aceptable, lo que incluye el paso del proceso de proporcionar las formas cristalinas A y B de Ceritinib. Este paso es esencial para solucionar el problema,

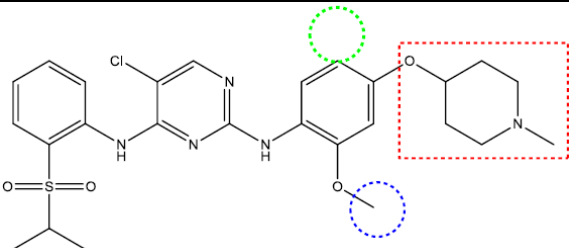
³ Manual Andino de Patentes. (2004). Secci3n 10.2.1. P1g 77.

proporcionando una composición farmacéutica estable, no higroscópica y con una buena solubilidad/biodisponibilidad. De esta manera, D3 no proporciona información adicional que pueda ayudar a D1 o a D2 a llegar al objetivo de la invención.

A la luz de lo anterior, no hay ninguna invitación en D1 y D2 para preparar específicamente el compuesto de la forma A o de la forma B, o de cómo preparar específicamente composiciones que comprendan las formas cristalinas A y B. Adicionalmente, una persona medianamente versada en la materia no hubiese podido extrapolar la preparación de una composición con un compuesto en la forma de sal clorhidrato a una composición que comprenda las formas cristalinas A o B de la base libre de Ceritinib. Una persona medianamente versada en el arte sabría que cada preparación farmacéutica es diferente y depende de la reactividad y estabilidad de los ingredientes activos (Forma cristalina A y B). Por ende, sabría que es necesario llevar a cabo experimentos y ensayos para seleccionar la mejor composición farmacéutica para cada sustancia farmacéutica.

ii) Ahora bien, me permito indicar que D3 divulga compuestos derivados del núcleo de 2,4-di(fenilamino)pirimidina para el tratamiento de enfermedades neoplásicas pero no divulga el Ceritinib en ninguna forma. La Examinadora menciona que la preparación de la composición farmacéutica de los Compuestos 28-18 y 28-19 como menciona en los Ejemplos 60 y 61 resta nivel inventivo a la presente invención. Sin embargo, los Compuestos 28-18 y 28-19 (Página 103) de D3 poseen diferente estructura comparada con los polimorfos específicos (caracterizados por 37 picos) de Ceritinib de la presente invención, como se muestra a continuación:

Ceritinib	 Comprende los grupos metilo, isopropilo, y piperidin-4-ilo
Compuesto 28-18 de D3	 Comprende grupos H, metilo, y (4-metoxi)piperidin-1-ilo

Compuesto 28-19 de D3	 Comprende grupos H, metilo, y (1-metil)piperidin-4-iloxi
-----------------------	--

Por consiguiente, los compuestos divulgados en D3 son estructuralmente diferentes a los compuestos usados en la presente invención, comprendiendo sustituyentes diferentes a los de Ceritinib. En este orden de ideas, D3 no tiene similitudes con la presente invención, en tanto (a) comprende compuestos estructuralmente diferentes a Ceritinib, (b) no comprende formas cristalinas de Ceritinib, (c) no comprende las Formas A y B de Ceritinib, por lo cual las composiciones son estructuralmente diferentes, y D3 falla en enseñar el proceso para producir composiciones farmacéuticas.

iii) Por lo tanto, encontrar mayor biodisponibilidad mientras se usa la base libre en vez de la forma de sal clorhidrato del compuesto no puede ser derivable del arte previo ni de la estructura base libre *per se*. Los resultados de la invención soportan el efecto inesperado e impredecible de estas dos nuevas formas y prueba que esta forma es inventiva sobre la forma del arte previo, a saber que tienen una mayor biodisponibilidad, que es deseada. Así las cosas, las presentes formas exhiben características ventajosas sobre las del arte previo, encontrando buenos resultados de biodisponibilidad mientras se usan composiciones farmacéuticas que contienen formas base libre A y B, que ciertamente no son derivables del arte previo.

iv) Así las cosas, y a la luz de las evidentes diferencias encontradas entre la materia reclamada en la solicitud frente al arte previo, vale la pena señalar que el Manual Andino de Patentes (MAP) establece que para que pueda negarse la existencia de nivel inventivo, es necesario, no solamente que la combinación de las enseñanzas pueda hacerse, sino también que exista una sugerencia o razón tal, que lleve al técnico con conocimientos medios a combinar las enseñanzas de los documentos⁴. Además, el MAP también establece que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando los compuestos tienen una **estructura inesperada** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**⁵. De manera similar, la Guía de la SIC establece que, para que una invención no resulte inventiva “*el conjunto de*

⁴ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.2.1 Ejemplo 1

⁵ Ibíd. Sección 10.8.1.

*enseñanzas del estado de la técnica lo llevarían (a la persona medianamente versada en la materia) de forma inmediata a la solución propuesta por la solicitud. **Si se requiere de pasos adicionales o de corroboración o de superar obstáculos revelados por las propias enseñanzas entonces el estado de la técnica no revela la solución al problema***⁶ (énfasis fuera del texto). Lo cual no sucede en el presente caso, toda vez que las formas cristalinas que se emplean en el proceso reclamado no pudieron haber sido predichos con éxito a partir del arte previo que menciona la Examinadora.

Finalmente, es importante destacar que el análisis del nivel inventivo no puede basarse en si la invención era posible, pues claramente es posible, ya que los cristales aquí reclamados ahora existen. Aplicar un estándar de "posibilidad de alcanzar" en la evaluación de patentes, haría que ninguna invención fuera susceptible de patentarse, haciendo inviable el sistema. De hecho, no puede olvidarse que el análisis patentabilidad establecido en el Manual Andino de Patentes, implica que: *"...la búsqueda de anterioridades se efectúa a posteriori, tomando como punto de partida la misma invención, ...se debe realizar el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que ha tenido que afrontar el técnico con conocimientos medios en la materia en un momento en que la invención no era conocida, es decir antes de la invención"*⁷ (mi subrayado). Por ende, no es apropiado anticiparse a los resultados presentados por la invención, ya que así, siempre resultará "obvio" todo objeto de una solicitud de patente, pues inevitablemente está parecerá derivada de la teoría en que se basa su desarrollo, sin dar mayor importancia al trabajo, intelecto y creatividad involucrados en la invención para llegar a la solución del problema planteado en la solicitud.

En conclusión, según la aproximación problema-solución utilizada anteriormente, la presente invención es inventiva a la luz del arte previo citado, pues siguiendo las enseñanzas de D1 – D3, la persona medianamente versada en la materia no obtendría los procesos de la invención para obtener composiciones más estables, involucrando cristales que no se encuentran sugeridos ni divulgados en el arte previo, ni podría esperar que al obtener dichos arreglos moleculares, estos presentasen las propiedades mejoradas que en efecto revisten.

3. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por la Examinadora en su primer examen de fondo han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y proceda con la concesión de la patente.

⁶ Superintendencia de Industria y comercio, *op. cit.*, sección 2.13.2

⁷ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.2.1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

Atentamente,

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Carlos R. Olarte', with a stylized flourish at the end.

CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295