

**REPÚBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Resolución N° 86932

Ref. Expediente N° 15222394

*Por la cual se deniega una Patente de Invención*

**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 18 de septiembre de 2015, con el N° 15-222394-00000-0000, por NOVARTIS AG, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “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”, que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2011/065030 del 15 de diciembre de 2011, donde la mencionada solicitud se presentó como una división de la solicitud parental N° 13-158446-00000-0000, la cual se beneficia de la fecha de presentación y de la prioridad invocada en ella.

**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° 331, notificado por fijación en lista el 26 de enero de 2016, se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentara(n) 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 el solicitante mediante escrito radicado bajo el N° 15-222394-00004-0000 el 3 de junio de 2016, respondió oportunamente el requerimiento formulado presentó(presentaron) aclaraciones, atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo.

**QUINTO:** Que el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que: “Si la oficina nacional competente encontrara que la invención

**REPÚBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Resolución N° 86932

Ref. Expediente N° 15222394

*no es patentable o que no cumple con alguno de los requisitos establecidos en esta Decisión para la concesión de la patente, lo notificará al solicitante. Este deberá responder a la notificación dentro del plazo de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación. Este plazo podrá ser prorrogado por una sola vez por un período de treinta días adicionales. (...) Si el solicitante no respondiera a la notificación dentro del plazo señalado, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, la oficina nacional competente denegará la patente”.*

**SEXTO:** Que en el presente caso, no obstante la(s) respuesta(s) del interesado a la(s) notificación(es) formulada(s) en virtud del mencionado artículo 45, subsisten los impedimentos para la concesión. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

**Objeto de la invención**

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.

**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.

**REPÚBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Resolución N° 86932

Ref. Expediente N° 15222394

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   | WO2008073687  | "Compounds and compositions as protein kinase inhibitors"                                                                  | 19 de Junio de 2008     |
| D3   | US20060247241 | "2,4-di(phenylamino) pyrimidines useful in the treatment of neoplastic diseases, inflammatory and immune system disorders" | 02 de Noviembre de 2006 |

El documento D1<sup>1</sup> 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 (<sup>1</sup>H 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, Parr. [0056] y Pág. 24, Parrs. [0060 y 0061]).

El documento D3<sup>2</sup> revela dos procesos de la elaboración de formulaciones farmacéuticas para los ejemplos 60 y 61 (compuestos estructural y biológicamente relacionados con el Ceritinib), 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])

#### **Examen de Patentabilidad (Art. 14 D486)**

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".

#### **Nivel inventivo (Art 18 D486)**

<sup>1</sup>[http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?FT=D&date=20080619&DB=&&CC=WO&NR=2008073687A2&KC=A2&ND=1&locale=en\\_EP](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?FT=D&date=20080619&DB=&&CC=WO&NR=2008073687A2&KC=A2&ND=1&locale=en_EP)

<sup>2</sup> <http://www.google.co.ug/patents/US20060247241>

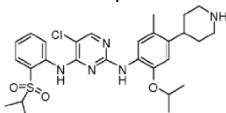
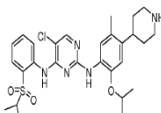
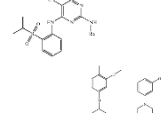
**REPÚBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Resolución N° 86932

Ref. Expediente N° 15222394

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

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 de gelatina blanda                                                                                                                                                     |
| <p align="center">El compuesto</p>  <p align="center">5-cloro-N<sub>2</sub>-(2-isopropoxi-5-metil-4-il-fenil)-N<sub>4</sub>-[2-(propan-2-sulfonyl)-fenil]-pirimidin-2,4-diamina</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |  <p align="center">(Pág. 77, compuesto No. 66)</p> | <p align="center">El compuesto</p>  <p align="center">Donde Rx es<br/>Compuestos 28-18 y 28-19<br/>(Pág. 103)</p> |
| <p>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 2 theta) ó</p> <p>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°.</p> | No divulga                                                                                                                           | No divulga                                                                                                                                                                                            |
| es mezclado                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Se Mezcla<br>(Pág. 23, Párr. [0056] y Pág. 24, Párrs. [0060 y 0061])                                                                 | Mezcla<br>(Pág. 157, Col. 1, Párrs. [0330 a 0332])                                                                                                                                                    |
| Con un vehículo farmacéutico                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Excipientes farmacéuticos<br>(Pág. 24, Párr. [0061])                                                                                 | Excipientes farmacéuticos<br>(Tableta: lactosa, almidón y dióxido de silicio coloidal o para cápsulas de gelatina blanda: propilenglicol laurato) (Pág. 157, Col. 1, Párrs. [0333 a 0335])            |

**REPÚBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Resolución N° 86932

Ref. Expediente N° 15222394

**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 o 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 o 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: “como obtener composiciones con mayor biodisponibilidad del Ceritinib”.

Sin embargo, el documento D3 enseña un proceso para la elaboración de formas farmacéuticas sólidas y de suspensiones de un compuesto de fórmula I mediante la operación de mezcla de la base libre o sus sales con excipientes farmacéuticos (la estructura Markush del compuesto I incluye al Ceritinib).

En particular, el documento D3 revela dos procesos de la elaboración de formulaciones farmacéuticas para los ejemplos 60 y 61 (compuestos estructural y biológicamente relacionados con el Ceritinib), 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

**REPÚBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Resolución N° 86932

Ref. Expediente N° 15222394

hasta lograr un tamaño de partícula de 1 a 3 $\mu$ m, 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 D3 para llegar así al objeto de las reivindicaciones 1 y 2 de la solicitud, por lo cual se consideran obvias.

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

El solicitante argumenta que el examinador si bien reconoce el efecto técnico de estabilidad e higroscopia no tiene en cuenta el efecto de mejor solubilidad, dichas características proporcionan ventajas al momento de manipular la materia prima. Adicionalmente, el solicitante manifiesta que las formas cristalinas A y B de la invención tiene propiedades inesperadas sobre la forma de sal de clorhidrato y el compuesto base (Compuesto 66 en D1 y D2) en ensayos con ratas.

Es oportuno aclarar que la estabilidad, higroscopia y solubilidad son características esenciales de las formas cristalinas A y B del principio activo Ceritinib pero no del proceso de elaboración de la composición farmacéutica, que es el objeto de la materia reclamada, puesto que las propiedades de estabilidad, solubilidad e higroscopicidad fueron evaluadas o hacen referencia al principio activo pero no a las composiciones farmacéuticas. Adicional a ello, este Despacho considera que no es posible determinar con la información que se encuentra en el expediente administrativo si la materia prima del procedimiento de elaboración de las composiciones farmacéuticas reclamadas es distinta a la divulgada en el documento D1 por lo no fue posible atribuirle un efecto técnico a la misma.

El solicitante argumenta que el problema técnico señalado por el examinador para el estudio de nivel inventivo es incompleto, por no considerar todos los efectos técnicos e incluir la etapa de mezcla que es parte de la invención, lo que corresponde a un análisis retrospectivo. Por lo anterior, el solicitante afirma que el problema técnico que se resuelve en la presente invención es “¿Cómo proporcionar una composición farmacéutica estable, no higroscópica y de buena estabilidad?”.

**REPÚBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Resolución N° 86932

Ref. Expediente N° 15222394

Sobre la pruebas técnicas aportadas y específicamente sobre la de biodisponibilidad en ratas de las composiciones de Ceritinib por medio de la que el solicitante concluye que las formas cristalinas A y B presentan una mayor biodisponibilidad que la sal clorhidrato de compuesto, es necesario señalar que esta prueba no resulta definitiva para determinar el efecto técnico atribuido a las formas cristalinas A y B en el procedimiento de elaboración de formas farmacéuticas del Ceritinib toda vez que los insumos de proceso (metilcelulosa y HPBCD ) y los productos obtenidos (solución y suspensión) son distintos, por lo que el argumento carece de fundamento técnico.

El solicitante argumenta que *“la presente invención contiene las características de mezclar las formas A y B de Ceritinib con un vehículo farmacéuticamente 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”*.

Es oportuno aclarar que *“proporcionar las formas cristalinas A y B de Ceritinib”* no corresponde a una etapa esencial del proceso para preparar una composición farmacéutica por lo que no se consideró dentro del examen de nivel inventivo. D1 sin embargo, enseña que los compuestos divulgados pueden ser obtenidos en forma de hidratos o sus cristales en forma de solvatos (pág. 27 Parr. [0071])

**SÉPTIMO:** Que de acuerdo con el objeto de la solicitud, el título quedará de la siguiente manera: **“PROCESOS PARA PREPARAR COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN FORMAS CRISTALINAS DE CERITINIB”**.

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

**REPÚBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Resolución N° 86932

Ref. Expediente N° 15222394

**ARTÍCULO SEGUNDO:** Notificar el contenido de la presente resolución a NOVARTIS AG, 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., a los

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO  
Superintendente de Industria y Comercio

CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA  
patents@olartemoure.com

Elaboró: JUAN NICOLAS TARQUINO CHIA.  
Revisó: LENIN ROBERTO GUERRERO SUÁREZ.  
Revisó: JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ.  
Aprobó: JOSÉ LUIS LONDOÑO FERNÁNDEZ.