

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

**RESOLUCIÓN No:62688**

*Por la cual se deniega una patente de invención*

Rad/PCT : 10-132023

**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 25 de octubre de 2010, con el N° 10-132023-00000-0000, por la(s) sociedad(es) Celgene Corporation., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "FORMAS SÓLIDAS QUE COMPRENDEN (+)-2-[1-(3-ETOXI-4-METOXIFENIL)-2-METILSULFONILETIL]-4-ACETILAMINOISOINDOLINA -1,3-DIONA COMPOSICIONES DE LA MISMA Y USO DE LA MISMA", que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2008/004021 del 27 de marzo de 2008.

**SEGUNDO:** Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 630 del 21 de julio de 2011, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

**TERCERO:** Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 23691, notificado por fijación en lista el 26 de diciembre de 2012, se requirió a la solicitante 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 la solicitante mediante escrito radicado bajo el N° 10-132023-00006-0000 del 21 de marzo de 2013, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó nueva(s) reivindicación(es) 1 a 25 que reemplaza(n) las originalmente presentadas, 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.*"

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

**RESOLUCIÓN No:62688**

*Por la cual se deniega una patente de invención*

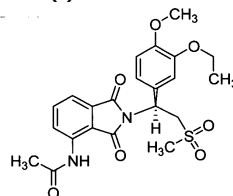
Rad/PCT : 10-132023

**SEXTO:** Que de acuerdo con el objeto de la solicitud presentada, se modifica el título de la invención, el cual quedará de la siguiente manera: “FORMAS CRISTALINAS ALTERNATIVAS DE LA S-[2-[1-(3-ETOXI-4-METOXIFENIL)-2-METILSULFONILETIL]-4-ACETILAMINOISOINDOLINA-1,3-DIONA]”.

**SÉPTIMO:** Que las reivindicaciones 1 a 25, no cumplen con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

**7.1. Objeto de la invención**

El problema técnico consiste en la necesidad de suministrar formas sólidas más estables del compuesto (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfonietil]-4-acetilaminoisoindolina-1,3-diona (compuesto A). Para resolver el problema la solicitud en estudio proporciona una forma sólida cristalina enantioméricamente pura del compuesto de fórmula (I)



Compuesto I

la cual, es la forma cristalina B sustancialmente pura que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a los 10,1; 13,5; 20,7 y 26,9 grados 2θ.

**7.2. Determinación del estado de la técnica**

La fecha para determinar el estado de la técnica es el marzo 27 de 2008, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud internacional.

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   | WO03080049 | “(+) -2-[1-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-methylsulfonyl ethyl]-4-acetyl aminoisoindoline-1,3-dione: methods of using and compositions thereof” | 02/Octubre/2003       |

REPÚBLICA DE COLOMBIA  
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
  
RESOLUCIÓN No:62688  
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad/PCT : 10-132023

El documento D1<sup>[1]</sup> divulga el enantiómero (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisoidolin-1,3-diona sustancialmente libre del isómero (-) y profármacos, metabolitos, polimorfos, solvatos, hidratos, clatratos del mismo. (Pág. 1, resumen).

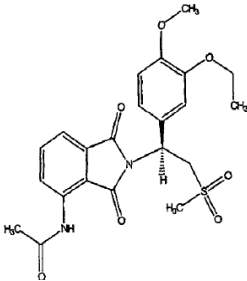
7.3. Nivel Inventivo.

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, el compuesto reclamado en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 se refiere a: “Una forma sólida cristalina enantioméricamente pura...” (Pág. 6 del radicado N° 10-132023-00006-0000)

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

Tabla 1

| Características esenciales                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | D1                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <div>Una forma sólida cristalina enantioméricamente pura del compuesto de fórmula (I),<br/><div></div><br/>compuesto I<br/><br/>que tiene un patrón de difracción de rayos X del polvo que comprende picos a los 10,1, 13,5, 20,7 y 26,9 grados 2θ.</div> | <div>El enantiómero (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisoidolin-1,3-diona sustancialmente libre del isómero (-) y profármacos, metabolitos, polimorfos, solvatos, hidratos, clatratos del mismo. (Pág. 1, resumen)</div> |

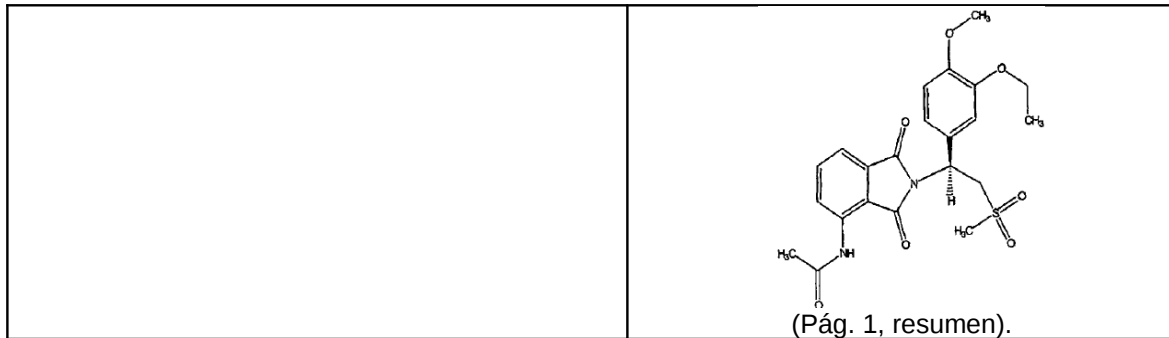
1: <http://www.google.com/patents/WO2003080049>

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

**RESOLUCIÓN No:62688**

*Por la cual se deniega una patente de invención*

Rad/PCT : 10-132023



El análisis de nivel inventivo del producto reclamado se realizó mediante la aproximación problema-solución en polimorfos (Patenting Polymorphs at the European Patent Office)<sup>[2]</sup> posición que ha adoptado la Superintendencia de Industria y Comercio para efectos del análisis de la patentabilidad de las formas polimórficas.

Al respecto la Dra. Sofía Papathoma ha señalado que para analizar la patentabilidad de un polimorfo se debe:

1. Determinar el arte previo más cercano.
2. Determinar la(s) diferencia(s) técnica(s) de la invención con respecto al estado del estado de la técnica más cercano.
3. Determinar del efecto técnico obtenido por las diferencias técnicas de la invención con respecto al estado de la técnica más cercano.
4. Establecer el problema técnico objetivo a solucionar con base al estado de la técnica más cercano.
5. Comprobar que el problema técnico objetivo de la solicitud fue solucionado.
6. Evaluar si habría sido obvio solucionar el problema técnico objetivo por la invención reivindicada.

Según la aproximación mencionada, el arte previo es normalmente el documento que divulga el mismo compuesto, ya sea en un cristal diferente o una forma no cristalina o no definida. Así mismo, se ha definido que para determinar el problema técnico se debe usar el criterio objetivo, basándose en lo que realmente

2 :[http://www.pcb.ub.edu/centredopatents/pdf/cursos/dillunsCP/papathoma\\_polymorphs.pdf](http://www.pcb.ub.edu/centredopatents/pdf/cursos/dillunsCP/papathoma_polymorphs.pdf)

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

**RESOLUCIÓN No:62688**

*Por la cual se deniega una patente de invención*

Rad/PCT : 10-132023

está indicado en la solicitud y teniendo en cuenta el arte previo más cercano.

Ahora bien, según la doctora Papathoma, en el caso de polimorfo se ha determinado que los problemas técnicos más comunes son: (I) Obtener una forma física alternativa de un compuesto conocido y que logre el mismo efecto técnico u (II) obtener una forma alternativa de un compuesto conocido y que proporciones una propiedad mejorada o diferente (ej, Biodisponibilidad, estabilidad, solubilidad, etc.).

De igual manera, señala que es conocido que: (I) Los polimorfos difieren en sus propiedades (ej. Punto de fusión, densidad, estabilidad química, rango de solubilidad y disolución, (II) la investigación sistemática de un compuesto para determinar si el mismo es propenso al polimorfismo al polimorfismo es una rutina en los estudios de preformulación y (III) cada compuesto tiene diferentes formas polimórficas y el número de formas conocidas depende del tiempo y dinero invertido en la investigación del compuesto.

Hechas las anteriores precisiones, procede este Despacho a realizar el estudio de nivel inventivo bajo los criterios ya mencionados:

- Identificación del estado de la técnica más cercano:

Como se dijo anteriormente, el documento D1 es considerado el estado de la técnica cercano a la materia reclamada definida en la reivindicación 1 porque divulga una forma cristalina A enantioméricamente pura de la S-[2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolina-1,3-diona], producida por recristalización del compuesto en un sistema de solventes etanol-agua (Pág. 29, líneas 1-21).

- Determinación de las diferencias técnicas entre la invención y respecto al estado del estado de la técnica más cercano.

La diferencia entre la materia reclamada, definida en la reivindicación 1 y la forma cristalina A divulgada en el documento D1 consiste en que la forma cristalina reivindicada en la solicitud define los picos del patrón XPRD en polvo para el

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

**RESOLUCIÓN No:62688**

*Por la cual se deniega una patente de invención*

Rad/PCT : 10-132023

compuesto cristalino mientras que el documento D1 no reporta los de la forma B pero si los correspondientes a la forma A.

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

No hay evidencia de que la forma cristalina B del compuesto (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolin-1,3-diona sea más estable que la forma cristalina A del compuesto divulgado en el documento D1.

- Planteamiento del problema técnico objetivo con base en el estado de la técnica más cercano.

Cómo obtener un forma cristalina alternativa del compuesto (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolin-1,3-diona que sea más estable que las formas previamente divulgadas.

- Comprobación de que el problema técnico objetivo fue solucionado.

No existe evidencia de la solución al problema técnico objetivo en la solicitud porque el comportamiento de la forma cristalina B representado en las tablas 7 a 10 muestra que ésta se convierte en las formas C, D, E y H por efecto de distintos solventes y sistemas de cristalización a temperaturas no mayores a 25°C y sólo preserva su estructura cristalina en condiciones limitadas, es decir, es una forma cristalina metaestable, por lo anterior, no es posible atribuir un efecto técnico sorprendente o inesperado a la forma cristalina B frente a la forma cristalina A divulgada en el documento D1.

Por lo tanto, para una persona versada en la materia sería obvio que una molécula que ya es conocida por presentar el fenómeno de polimorfismo, es decir, diferentes arreglos, pueda presentar otra configuración en el estado sólido con propiedades de estabilidad diferentes a la de la forma cristalina ya conocida, máxime cuando no se requieren las condiciones especiales para que se produzca esta transición, como es el caso en estudio. Por tanto no es posible argumentar que las propiedades del compuesto son inesperadas porque existía la sugerencia o motivación en el documento D1 para lograr estados cristalinos que presenten propiedades diferentes en lo que se refiere a su estabilidad.

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

**RESOLUCIÓN No:62688**

*Por la cual se deniega una patente de invención*

Rad/PCT : 10-132023

En consecuencia, existía la sugerencia o motivación suficiente para que el versado en la materia aplicar los métodos y conocimientos que se tienen sobre el polimorfismo, revelados en textos básicos que forman parte de sus conocimientos de conjunto <sup>[3]</sup>, en el caso particular del compuesto divulgado en el documento D1 y utilizaría las técnicas de cristalización y recristalización basadas en la disolución de la molécula en diferentes solventes, por lo que resulta obvio diseñar una secuencia de cristalización–recristalización en diferentes solventes o estos mismos en diferentes proporciones, con el ánimo de obtener los polimorfos de interés, conociendo el fundamento teórico para la obtención de cristales por diferencias en solubilidad y modificando parámetros adicionales como temperatura, velocidad de enfriamiento, agitación, presión, evaporación etc... , con la expectativa razonable de encontrar los ordenamientos cristalinos reivindicados. Por lo tanto la reivindicación 1 carece de nivel inventivo a la luz de lo divulgado en el documento D1.

De acuerdo con lo expuesto las reivindicaciones 2 a 25 no incluyen características esenciales que hagan inventiva a la reivindicación 1, por lo tanto tampoco se consideran inventivas.

En referencia a los argumentos de la solicitante según los cuales, se ha demostrado que la forma cristalina B es estable en diversas condiciones como humedad, temperatura y presión elevada y que la misma no podría haber sido prevista por la persona del oficio normalmente versada en la materia, este Despacho reitera que la forma cristalina reclamada presenta un comportamiento metaestable incluso en el mismo solvente, tal es el caso de los ejemplos con los solventes acetona y tetrahidrofurano referidos para ejemplificar el fenómeno que ocurre durante la cristalización por evaporación de la solución a una temperatura de 25°C, en la que se preserva la forma cristalina B pero en la cristalización por enfriamiento se convierte en las formas cristalinas E y H respectivamente, (Tabla. 7), por lo anterior es evidente que la materia reclamada solo preserva su estructura cristalina B en condiciones muy específicas, de donde, se concluye que la forma cristalina B no es estable y por lo tanto el problema técnico objetivo no fue resuelto por la solicitud.

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

---

3 Remington Farmacia, 19 Ed. Editorial Panamericana. Tomo I. 1998. páginas 371 a 373 y Tomo II páginas 2226 a 2231 y 2446

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

**RESOLUCIÓN No:62688**

*Por la cual se deniega una patente de invención*

Rad/PCT : 10-132023

**RESUELVE:**

**ARTÍCULO PRIMERO:** Denegar la patente de invención a la creación titulada “FORMAS CRISTALINAS ALTERNATIVAS DE LA S-[2-[1-(3-ETOXI-4-METOXIFENIL)-2-METILSULFONILETIL]-4-ACETILAMINOISOINDOLINA-1,3-DIONA]”.

**ARTÍCULO SEGUNDO:** Notificar el contenido de la presente resolución a la sociedad Celgene Corporation, entregándole copia de la misma y advirtiéndole 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 cinco (5) días hábiles siguientes a ella.

**NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE**

Dada en Bogotá D.C., el 28 Oct 2013

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



**PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO**

Doctor(a)  
LUIS FELIPE CASTILLO GIBSON  
info@castillograu.com

Elaboró: Lenin Roberto Guerrero  
Revisó: Consuelo Leguizamon Leguizamon  
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez  
Aprobó: Jose Luis Londoño Fernandez