

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:31393

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/10-132023

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. 62688 del 28 de octubre de 2013, la Superintendencia de Industria y Comercio denegó patente de invención a la creación denominada: FORMAS CRISTALINAS ALTERNATIVAS DE LA S-[2-[1-(3-ETOXI-4-METOXIFENIL)-2-METILSULFONILETIL]-4-ACETILAMINOISOINDOLINA-1,3-DIONA]", con fundamento en el artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, al estimar que la invención en estudio no cumplió con el requisito de nivel inventivo.

SEGUNDO: Que mediante escrito radicado en esta Entidad el 10 de diciembre de 2013 con el No. 10-132023-00008-0000, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, la sociedad CELGENE CORPORATION, interpuso recurso de reposición contra la citada Resolución, con fundamento en los argumentos que a continuación se sintetizan:

La sociedad recurrente manifiesta respecto al problema técnico de la invención, identificado en el examen de patentabilidad, que *"...no es acertado (...) no es proporcionar una forma cristalina alternativa a la divulgada en el documento D1 partiendo de que dicha anterioridad ni siquiera divulga o caracteriza alguna forma cristalina de Apremilast (...) en ningún momento busca desarrollar una forma cristalina más estable que las formas previamente divulgadas porque no hay ninguna divulgación en el estado de la técnica que defina un polimorfo cristalino de Apremilast..."*

En cuanto al documento D1 señala que *"...el proceso de recristalización ilustrado como parte de la preparación del Compuesto A (D1, Ejemplo 2) es absolutamente diferente (...) D1 no divulga formas cristalinas específicas y caracterizadas del fármaco Apremilast (...) la mencionada etapa de recristalización se lleva a cabo con el fin de eliminar cualquier impureza o solvente residual producto de la ruta sintética empleada, y nunca con el objeto de proporcionar una nueva forma sólida específica del compuesto (...) el sólido de acuerdo con el Ejemplo 2 de D1 (...) se llevó a cabo con un 75% de rendimiento obteniendo 19.4g de un producto sólido, 98% puro, sin especificar que este sea un sólido cristalino o amorfo (...) en ningún momento aborda el estudio de las distintas propiedades del sólido y por lo tanto es inapropiado asumir que tal sólido pueda corresponder en primer lugar a una forma cristalina y más específicamente a la Forma A de Apremilast (...) Con el fin de soportar la anterior afirmación, incluimos nuevamente la siguiente tabla comparativa (...) "*

Señala además que el hecho de establecer un sistema de solventes para llevar a cabo un proceso de cristalización no es guía suficiente para que la persona del oficio versada en la materia obtenga un sólido cristalino estable y eficaz, para soportar su afirmación

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:31393

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/10-132023

se refiere al documento *Pharmaceutical Cocrystals: An Emerging Approach to Physical Property Enhancement*, del que resalta “...en general no es posible predecir de forma computacional el número de polimorfos observables incluso de las moléculas más sencillas”. De lo que infiere que “...ni siquiera el arte previo podría brindarle al versado en la materia una expectativa de éxito suficiente para que siguiendo el procedimiento de (...) logre un producto cristalino como el reivindicado...”

En cuanto al efecto técnico de la invención la recurrente indica que “...la forma cristalina B del fármaco Apremilast, demuestra claramente una serie de propiedades físicas mejoradas comparado con otras formas cristalinas del mismo fármaco, tal y como se evidencia en las Tablas 11 y 12 (...) demuestran que las Formas B y C demuestran estabilidad superior comparadas con las demás formas cristalinas analizadas (...) la Forma B es la más estable de las formas cristalinas estudiadas, ya que al ser sometidas a un medio de Acetona:Etanol (1:1) a 25°C, las Formas A, D, E y G adquieren la estructura cristalina de la Forma B (...) si bien se obtienen y analizan las Formas A, B, C, y D, no todas éstas resultan útiles y favorablemente estables...”

En lo que tiene que ver con la información de la tabla 7, de la cual según la recurrente, el Examinador deduce un “comportamiento metaestable”, manifiesta que “...dicha información no fue interpretada del modo apropiado (...) la Forma B fue sometida a nueve sistemas de solventes diferentes con el fin de comprobar su sorprendente estabilidad, encontrando que en siete de dichos nueve casos la Forma B se mantuvo íntegra y estable. Más aún, analizando los dos casos señalados por el señor Examinador en los cuales se obtuvieron formas cristalinas distintas, es pertinente mencionar que: La Forma E corresponde a un solvato de acetonitrilo (...) la Forma D corresponde a un solvato de cloruro de metileno (...) la aparición de las Formas E y D no desvirtúa el hecho de que la Forma B exhibe una estabilidad superior a las demás formas cristalinas estudiadas...”

También se refiere a los resultados presentados en la tabla 10, de los que señala “...la forma cristalina reivindicada no presentó ningún cambio en diecisiete de los veintitrés casos de precipitación solvente/anti-solvente a los que fue sometida...”

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

En lo que tiene que ver con el problema técnico de la invención, si bien es cierto la anterioridad D1 no señala de manera expresa que obtiene una forma cristalina del compuesto (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisoindolina-1,3-diona, señala que el sólido obtenido del compuesto en comento se hace mediante recristalización, de lo cual se infiere que se obtienen cristales o una forma cristalina del mismo, esto a pesar de que no se reporta su caracterización. Debido a que la diferencia entre la anterioridad y el documento D1 consiste en que la primera divulga de manera expresa la Forma B del compuesto con su respectiva caracterización mediante DRXP y esta nueva forma cristalina es presuntamente más estable que la forma divulgada en la anterioridad, el problema técnico de la invención consiste en la necesidad de suministrar un forma cristalina, o una forma sólida, alternativa del compuesto (+)-2-[1-

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:31393

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/10-132023

(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-2metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolina-1,3-diona a la conocida en el estado del arte.

En cuanto a las enseñanzas del documento D1, como ya se explicó, si bien es cierto la anterioridad D1 no señala de manera expresa que obtiene una forma cristalina del compuesto (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolina-1,3-diona, señala que el sólido obtenido del compuesto en comento se hace mediante recristalización, de lo cual se infiere que se obtienen cristales o una forma cristalina del mismo, esto a pesar de que no se reporta su caracterización. Ahora bien, en cuanto a la Tabla 1 del escrito del recurso, resulta importante señalar el hecho de que esa información no está contenida en el capítulo descriptivo radicado en esta Oficina, el radicado No. 10-132023-00000-0000 de fecha 25 de octubre de 2010 toda vez que este no está estructurado con párrafos numerados, por lo que no existen los párrafos [00113], ni [00123] en los que la recurrente fundamenta las presuntas diferencias entre los procedimientos de obtención de las Formas A y B de la invención con la forma sólida divulgada en el documento D1. Asimismo, en ninguna parte del capítulo reivindicatorio radicado en esta Entidad se encuentra la información a que hace referencia los citados párrafos de la solicitud internacional, simplemente señala que la obtención de las diferentes formas cristalinas de la invención se realizó mediante estudios de tamizado de forma sólida sin que en ningún momento se asocie un determinado método de cristalización con alguna forma cristalina obtenida. Aunado a lo anterior, si se revisa la información contenida en la solicitud internacional WO2009/120167, cuyo capítulo descriptivo es diferente al radicado en esta Superintendencia como se evidencia con la ausencia del contenido de los párrafos [00113] y [00123], entre otros, se evidencia que no hay diferencia alguna entre el método de obtención de la forma sólida del compuesto en comento divulgado en el documento D1 y el método de obtención de la Forma A de la invención, toda vez que su obtención mediante cristalización por enfriamiento es opcional. Por lo tanto, es evidente que el documento D1 enseña una forma cristalina del compuesto (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolina-1,3-diona, aunque no esté caracterizada, cuya obtención corresponde a lo divulgado en el estado del arte.

Por otra parte, en cuanto a la afirmación de la recurrente según la cual el hecho de establecer un sistema de solventes para llevar a cabo un proceso de cristalización no es guía suficiente para que la persona del oficio versada en la materia obtenga un sólido cristalino estable y eficaz, con fundamento en el texto *Pharmaceutical Cocrystals: An Emerging Approach to Physical Property Enhancement*, si bien es cierto, la predicción de formas cristalinas y sus propiedades no es posible, este no es el problema técnico a resolver por la invención. El hecho de aplicar técnicas rutinarias consistentes en la aplicación sistemática de métodos de obtención de formas cristalinas, su caracterización y posterior elección de la forma cristalina con las mejores propiedades fisicoquímicas no le confiere nivel inventivo a la invención, mucho menos cuando el arte previo sugiere de manera expresa el sistema de solventes en el cual cristaliza el compuesto en comento. Al respecto se recuerda, como bien lo reconoce la recurrente en la Tabla 1 del escrito de recurso, que el documento D1 señala de manera expresa que el sistema de solventes para la cristalización del compuesto en comento está conformado por Acetona:Etanol (Pág. 29, líneas 10-12).

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:31393

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/10-132023

Respecto del presunto efecto técnico de la invención, soportado por los resultados de las Tablas 10, 11 y 12 se reitera que el hecho de aplicar técnicas rutinarias consistentes en la aplicación sistemática de métodos de obtención de formas cristalinas, su caracterización y posterior elección de la forma cristalina con las mejores propiedades fisicoquímicas no le confiere nivel inventivo a la invención. Es evidente que la solicitante ha aplicado un método para obtener de manera sistemática diferentes formas cristianas, las caracterizó y eligió de ellas aquella con mejores propiedades fisicoquímicas, es decir, la Forma B que es más estable, por lo que este cúmulo de prácticas, rutinarias para la persona del oficio normalmente versada en la materia, no dan evidencia del nivel inventivo de la invención. Asimismo, es importante señalar que es conocido por la persona del oficio normalmente versada en la materia que las diferentes formas cristalinas para un mismo compuesto difieren en sus propiedades fisicoquímicas tales como la solubilidad, estabilidad, velocidad de disolución, higroscopicidad, biodisponibilidad entre otras, y es además una práctica habitual en estudios de preformulación dentro de los cuales se incluyen rigurosos trabajos para determinar su presencia en los medicamentos con el fin de evitar su inestabilidad o falta de efectividad¹, también que una forma de obtener polimorfos consiste en el empleo de técnicas de cristalización y re-cristalización, que se basan ya sea en la disolución de la molécula en diferentes solventes, donde el fundamento teórico para la obtención de cristales es la diferencia en solubilidad y que modificando parámetros adicionales como temperatura, velocidad de enfriamiento, agitación, presión, evaporación, entre otros, es razonable obtener los ordenamientos cristalinos reivindicados.

En lo que tiene que ver con los argumentos acerca de la Tabla 7, el hecho de que la forma cristalina B forme solvatos con cloruro de metileno y con acetonitrilo es muestra de su inestabilidad bajo las condiciones que dieron lugar a la formación de los mismos. El hecho de que se formen solvatos implica el cambio de forma cristalina, por lo que la recurrente no puede afirmar que la Forma B del compuesto (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisoindolina-1,3-diona es absolutamente estable con base en los resultados de la Tabla 7 en comentario. Ahora bien, aunque es cierto que la aparición de las Formas E y D, correspondiente a los solvatos mencionados, no desvirtúa el hecho de que la Forma B exhibe una estabilidad superior a las demás formas cristalinas estudiadas, esto desvirtúa la estabilidad de la forma cristalina reivindicada, y da cuenta de que no se solucionó completamente el problema técnico objetivo de la invención, es decir, obtener un polimorfo estable del compuesto (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisoindolina-1,3-diona, toda vez que en sistemas de solventes comprendidos por acetonitrilo o por cloruro de metileno cambia su configuración cristalina para dar lugar a su respectivo solvato.

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.

¹ Remington farmacia, 19 Edición. Editorial Panamericana. Tomo I, 1998. Págs. 371 a 373 y Tomo II, Págs. 2226-2231 y 2446.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:31393

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/10-132023

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Confirmar la decisión contenida en la Resolución No. 62688 del 28 de octubre de 2013, por medio de la cual se denegó una patente de invención.

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a la sociedad CELGENE CORPORATION, advirtiéndole que contra ella no procede recurso alguno, por encontrarse agotada la vía gubernativa.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 14 May 2014

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor(a)

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, jcadena@bc.com.co

Elaboró: Rubiela Pacanchique Vargas
Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Roza
Revisó: Carlos Daniel Lemus Giraldo
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez
Aprobó: Jose Luis Londoño Fernandez