

As. 125.670

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-132023- -00008-0000

Fecha: 2013-12-10 16:38:36 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios. 13

Señor

DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF: Expediente No. **10 -132.023-** solicitud de patente de invención a favor de **CELGENE CORPORATION** Título **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.**

RECURSO DE REPOSICIÓN

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante, manifiesto a usted que debidamente notificado de la Resolución No. 62688 del 28 de Octubre de 2013, interpongo contra ella en debido término, **RECURSO DE REPOSICIÓN**, para que sea revocada en su totalidad, y en su lugar se conceda el Privilegio de Patente, para el objeto de la solicitud en referencia.

Respaldo el RECURSO en los siguientes

HECHOS

1. La resolución arriba citada No. 62688 niega el Privilegio exclusivo de Patente de Invención para el objeto de la solicitud de la referencia, considerando que el capítulo reivindicatorio carece de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones.

i. Determinación del Estado de la Técnica

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta se encontraron los siguientes documentos, que anticipan el objeto de esta solicitud.

No	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	W003080049	<i>"(+)-2-[1-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-methylsulfonylethyl]-4-acetylaminisoindoline-1,3-dione: methods of using and compositions thereof"</i>	02/Octubre/2003

Considera el examinador que la presente invención no cumple con el requisito de nivel inventivo en vista de D1.

RESUELVE

ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación 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"**

FUNDAMENTOS

Nos permitimos mostrar nuestro total desacuerdo frente a las todas y cada una de las objeciones de la Resolución No. 62688 toda vez que en dicho análisis no se demostró de manera concluyente que la invención carecía de nivel inventivo. A continuación, me permito desvirtuar todas y cada una de las afirmaciones de su Despacho en contra del nivel inventivo de la invención y expuestas en la Resolución No. 62688.

Como consideración preliminar, es oportuno mencionar que al analizar el examen de nivel inventivo llevado a cabo por el señor Examinador, encontramos que el problema técnico objetivo interpretado y planteado a partir del estado de la técnica no es acertado toda vez que difiere del actual problema técnico que soluciona la presente invención.

En este orden de ideas, nos permitimos aclarar que el problema técnico solucionado por la materia aquí reivindicada consiste en proporcionar un polimorfo cristalino estable de la Forma B para el compuesto de Fórmula (I) (Apremilast) de acuerdo con lo divulgado en la reivindicación 1 de la presente solicitud. Consecuentemente, afirmamos que:

- i. El objeto de la invención 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, mucho menos las Formas específicas A o B, lo cual será discutido más adelante.
- ii. Del mismo modo, la presente invención 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 cualquiera de sus formas.

A la luz de este preámbulo, procedemos entonces a demostrar una vez más la entera patentabilidad de la materia aquí divulgada, la cual no logra ser desvirtuada por las enseñanzas del citado documento D1.

En primer lugar, es de notar que el proceso de recristalización ilustrado por la anterioridad como parte de la preparación del Compuesto A (D1, Ejemplo 2) es absolutamente diferente a los métodos para la preparación de la forma cristalina reivindicada de acuerdo con la presente invención.

De hecho, insistimos en que dicho documento D1 no divulga formas cristalinas específicas y caracterizadas del fármaco *Apremilast*, sino únicamente se limita a incluir una etapa de recristalización de un sólido –el cual no puede identificarse a ciencia cierta como una forma cristalina o amorfa– como parte del proceso sintético del fármaco en mención según el procedimiento ilustrado en el Ejemplo 2 del documento D1.

Analizando más a fondo dicha anterioridad, es posible notar que 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, por lo cual es posible afirmar que una persona versada en la materia no se habría visto motivado a preparar formas cristalinas específicas como las reivindicadas a partir de tales enseñanzas.

Incluso, es posible apreciar que una vez obtenido el sólido de acuerdo con el Ejemplo 2 de D1, tal documento concluye en que la reacción se llevó a cabo con un 75% de rendimiento obteniendo 19.4 g de un **producto sólido**, 98% puro, sin especificar que este sea un sólido cristalino o amorfo. Finalmente, dicho producto sólido es caracterizado por métodos cromatográficos (HPLC) con el fin de definir su pureza y carácter quiral, parámetros esenciales para caracterizar un fármaco.

De acuerdo con esto, resulta evidente que dicho documento D1 en ningún momento aborda el estudio de las distintas propiedades del sólido y por 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*, como afirma el señor Examinador, sobretodo porque dicho documento D1 falla en especificar las condiciones de cristalización del supuesto sólido cristalino.

Con el fin de soportar la anterior afirmación, incluimos nuevamente la siguiente tabla comparativa, en donde se evidencian las condiciones específicas de los métodos de cristalización reivindicados frente a lo divulgado en el documento D1:

Tabla 1
Comparación entre las enseñanzas de la anterioridad y la presente solicitud

	Documento D1	Solicitud en estudio	
	Página 29, l. 10-12	Párrafo [00113]	Párrafo [00120]
	Producto sólido del documento D1	Forma A	Forma B
Sistema de solventes	Acetona:Etanol 1:2	Acetona, etanol y mezclas de los mismos	Acetona:Etanol 1:1

Condiciones ejemplificadas	No mencionado	Cristalización por enfriamiento rápido	Formación de una lechada a 25°C durante 2 días
-------------------------------	---------------	---	--

Tal y como se puede observar, ninguno de los sistemas de solventes descritos para los tres diferentes sólidos es idéntico, y a pesar de comprender la combinación de los mismos dos solventes, es claro que tanto la proporción de dicho solventes como las condiciones de cristalización contempladas inciden rotundamente sobre el producto sólido a obtener y sus propiedades, lo cual será comentado posteriormente.

En vista de la anterior comparación, nos permitimos afirmar que la posición del señor Examinador –quien asume que la Forma A descrita por la presente solicitud es equivalente al producto sólido del documento D1– es inapropiada, ya que la anterioridad no define las condiciones de cristalización de dicho producto sólido y por tanto, resulta imposible afirmar que efectivamente tal sólido es un cristal, en lugar de un sólido amorfo, y que adicionalmente dicho cristal es estable.

Por lo anterior, y considerando que un versado en la materia es completamente consciente de que las condiciones de cristalización juegan un papel decisivo sobre la calidad y las propiedades del cristal obtenido, concluimos que dicho documento D1 no proporciona ninguna enseñanza concreta que confirme la obtención de la Forma A de *Apremilast* bajo el procedimiento allí divulgado.

Igualmente, es oportuno mencionar que en contraste con el procedimiento descrito en el documento D1, la presente invención contempla dos procedimientos distintos e independientes para obtener la Forma B del fármaco *Apremilast* mediante recristalización, a saber:

- a. Cristalización del compuesto de Fórmula (I) empleando un sistema de solventes Etanol:Agua (1:1) y evaporando a aproximadamente 25 °C. (Párrafo [00120])
- b. Formación de una lechada del compuesto de Fórmula (I) en un sistema Etanol:Acetona (1:1) a aproximadamente 25 °C por más o menos dos días. (Párrafo [00120])

Teniendo en cuenta entonces que el documento D1 no divulga ni sugiere un procedimiento concreto de recristalización, especificando tanto el sistema de solventes como las condiciones adicionales de dicho proceso, resulta imposible atribuirle obviedad a la materia reivindicada en vista de dichas enseñanzas y por tanto, solicitamos sea reconsiderada la decisión tomada respecto a la patentabilidad de la misma.

Por otra parte, es preciso tener en cuenta que, como se indicó en la anterior respuesta, el comportamiento de un compuesto químico y su facilidad para adquirir una o varias formas cristalinas específicas es impredecible, por tanto el hecho de establecer un sistema de solventes para llevar a cabo un proceso de cristalización no constituye una guía suficiente que garantice al versado en la materia obtener un sólido cristalino estable y eficaz.

A este respecto, adjuntamos al presente memorial el documento *"Pharmaceutical Cocrystals: An Emerging Approach to Physical Property Enhancement"* (Jones, W. et al., *Mater. Res. Bull.* (2006), 31:875–79) y con base a ésta insistimos en que *"en general no es posible predecir de forma computacional el número de polimorfos observables incluso de las moléculas más sencillas"*, lo cual nos permite afirmar que ni siquiera el arte previo podría brindarle al versado en la materia una expectativa de éxito suficiente para que, siguiendo el procedimiento de: a. identificar el o los solventes adecuados; b. definir las condiciones óptimas para llevar a cabo el proceso de cristalización; c. llevar a cabo los análisis debidos para caracterizar el sólido cristalino obtenido; y d. poner a prueba las diferentes propiedades del sólido con el fin de comprobar si el producto es estable y farmacológicamente eficaz; logre obtener un producto cristalino como el reivindicado.

Así las cosas, resulta evidente que el arte previo no anticipa ni brinda enseñanzas que guíen a un versado en la materia a desarrollar formas cristalinas como la reivindicada, la cual se mantiene completamente novedosa e inventiva en vista del citado documento D1.

Ahora bien, suponiendo que el sólido divulgado en el documento D1 corresponde a la Forma A que se menciona en la presente solicitud, el señor Examinador afirma que *“No hay evidencia de que la forma cristalina B del compuesto (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisoindolina-1,3-diona sea más estable que la forma cristalina A del compuesto divulgado en el documento D1”* y en base a esto concluye que la invención no soluciona el problema técnico, lo cual carece de todo fundamento como se demostrará a continuación.

La invención reivindicada, más específicamente 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 Tabla 11 y 12 aquí ilustradas, y en el párrafo [00124] de la presente solicitud.

Tabla 11. Estudios de estabilidad
Adaptada del capítulo descriptivo de la presente solicitud

Forma inicial	Condiciones de estudio (“EQ” = equilibrado; “RH” = humedad relativa)	Apariencia	Análisis mediante XRPD*
Forma A	40 °C / 75% HR; 4 semanas	Sólido blanco	Forma A
Forma B	40 °C / 75% HR; 4 semanas	Sólido blanco	Forma B
Forma C	40 °C / 75% HR; 4 semanas	Sólido amarillo	Forma C
Forma D	40 °C / 75% HR; 4 semanas	Sólido blanco	Forma D
Forma A	EQ en etanol a 40 °C por 4 semanas		Forma F
Forma A	EQ en heptano a 40 °C por 4 semanas		Forma A
Forma A	EQ en agua a 40 °C por 4 semanas		Forma A
Forma A	EQ en tolueno a 40 °C por 4 semanas		Forma C
Forma B	EQ en etanol a 40 °C por 4 semanas		Forma B
Forma B	EQ en heptano a 40 °C por 4 semanas		Forma B
Forma B	EQ en agua a 40 °C por 4 semanas		Forma B
Forma B	EQ en tolueno a 40 °C por 4 semanas		Forma B
Forma C	EQ en etanol a 40 °C por 4 semanas		Forma C
Forma C	EQ en heptano a 40 °C por 4 semanas		Forma C
Forma C	EQ en agua a 40 °C por 4 semanas		Forma C
Forma C	EQ en tolueno a 40 °C por 4 semanas		Forma C
Forma D	EQ en etanol a 40 °C por 4 semanas		Forma B
Forma D	EQ en heptano a 40 °C por 4 semanas		Forma B
Forma D	EQ en agua a 40 °C por 4 semanas		Forma B
Forma D	EQ en tolueno a 40 °C por 4 semanas		Forma C

*XRPD = Siglas en inglés de *X-ray powder diffraction* (Difracción de rayos X en polvo).

Los anteriores resultados demuestran que las Formas B y C demuestran estabilidad superior comparadas con las demás formas cristalinas analizadas, teniendo en cuenta que al ser sometidas a diferentes solventes y a 40 °C por cuatro semanas, lograron mantener su identidad cristalina en cada uno de los casos.

Tabla 12. Estudios de interconversión
Adaptada del capítulo descriptivo de la presente solicitud

Forma inicial	Condiciones de estudio ("EQ" = equilibrado)	Análisis mediante XRPD
Mezcla de las Formas A, B, C, D, E, F y G	EQ en Acetona:Etanol (1:1) a 25 °C	Forma B +C + F
Forma A	EQ en Acetona:Etanol (1:1) a 25 °C	Forma B
Forma C	EQ en Acetona:Etanol (1:1) a 25 °C	Forma C
Forma D	EQ en Acetona:Etanol (1:1) a 25 °C	Forma B
Forma E	EQ en Acetona:Etanol (1:1) a 25 °C	Forma B
Forma F	EQ en Acetona:Etanol (1:1) a 25 °C	Forma F
Forma G	EQ en Acetona:Etanol (1:1) a 25 °C	Forma B

Según revelan los resultados de la anterior tabla, es posible afirmar que 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, lo cual hace notoria su alta estabilidad en comparación con las demás.

De acuerdo con la información analizada anteriormente, es posible concluir que la Forma B reivindicada demuestra **estabilidad superior** en comparación con las demás formas cristalinas analizadas, lo cual sustenta por completo el efecto sorprendente que reclamamos, evidencia del nivel inventivo de la presente invención.

Igualmente, a partir de los anteriores resultados es posible demostrar que el hecho de conocer que una molécula pueda adquirir una o varias formas cristalinas no garantiza que las mismas sean estables y por tanto útiles, toda vez que al someter una sustancia química a un proceso determinado de recristalización se puede obtener tanto un

sólido cristalino estable, como múltiples formas cristalinas estables o inestables e incluso sólidos amorfos, como ya se ha indicado a lo largo del presente memorial.

Así las cosas, solicitamos al señor Examinador notar que si bien se obtienen y analizan las Formas A, B, C y D, no todas éstas resultan útiles y favorablemente estables, por tanto su afirmación *“resulta obvio diseñar una secuencia de cristalización-re cristalización en diferentes solventes o estos mismos en diferentes proporciones (...) con la expectativa razonable de encontrar los ordenamientos cristalinos reivindicados”* es inválida y no logra desvirtuar la patentabilidad de la presente invención.

Ahora bien, con respecto a la información citada por el señor Examinador, contenida en la Tabla 7 que reproducimos más adelante, encontramos que se atribuye un “comportamiento metaestable” a la forma cristalina reivindicada, con lo cual tampoco coincidimos y consideramos que dicha información no fue interpretada del modo apropiado, por tanto procedemos a analizarla.

Tabla 7. Estudios de evaporación en solución
Adaptada del capítulo descriptivo de la presente solicitud

Forma inicial	Sistema de solventes	Temperatura de evaporación (°C)	Análisis mediante XRPD
Forma B	Acetona	25	Forma B
Forma B	Acetonitrilo	25	Forma B + Forma E
Forma B	Acetato de n-butilo	25	Forma B
Forma B	Acetato de etilo	25	Forma B
Forma B	Cloruro de metileno	25	Forma D
Forma B	Metiletilcetona	25	Forma B
Forma B	Tetrahidrofurano	25	Forma B
Forma B	Etanol:Agua (1:1)	25	Forma B
Forma A	Acetonitrilo	25	Forma E
Forma A	Cloruro de metileno	25	Forma D
Forma A	Acetona	50	Forma B
Forma A	Acetonitrilo	50	Forma B
Forma A	Acetato de n-butilo	50	Forma B
Forma A	Acetato de etilo	50	Forma B
Forma A	Metiletilcetona	50	Forma B
Forma A	Tetrahidrofurano	50	Forma B
Forma A	Etanol:Agua (1:1)	50	Forma B

Partiendo de la anterior información, es posible notar que 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, derivado de la interacción del cristal de forma B con el solvente acetonitrilo;
- De modo similar, la Forma D corresponde a un solvato de cloruro de metileno, consecuente a la interacción del cristal de Forma B con el solvente cloruro de metileno.

Por tanto, la aparición de dichas Formas E y D no desvirtúa el hecho de que la Forma B exhibe una **estabilidad superior** a las demás formas cristalinas estudiadas, toda vez que las mencionadas Formas E y D no corresponden a estructuras cristalinas diferentes, sino a solvatos de la Forma B originaria, la cual en ningún momento corresponde a una forma sólida “metaestable” del fármaco *Apremilast*.

De otro lado, la misma información de la Tabla 7 revela que la Forma A es menos estable que la Forma B ya que al someterla a los mismos nueve sistemas de solventes en mención, dicha Forma A sufrió modificaciones, derivando finalmente en la reivindicada Forma B, lo cual ratifica que ésta última es la forma cristalina más estable.

Por lo anterior, tomando la posición del señor Examinador y asumiendo que la Forma A equivale al sólido divulgado en el documento D1, es posible afirmar que en efecto la Forma B de Apremilast presenta mayor estabilidad que la Forma A y las demás formas cristalinas estudiadas, lo cual constituye un indicio adicional de nivel inventivo al constituir un resultado inesperado y sorprendente de acuerdo con las evidencias ya comentadas.

A pesar de que asumimos suficientes los anteriores argumentos y evidencias que soportan la sorprendente estabilidad de la invención, nos permitimos incluir a continuación la Tabla 10, en donde se demuestra que la forma cristalina reivindicada **no presentó ningún cambio** en diecisiete de los veintitrés casos de precipitación solvente/anti-solvente a los que fue sometida.

Tabla 10. Estudios de precipitación solvente/anti-solvente
Adaptada del capítulo descriptivo de la presente solicitud

Forma inicial	Solvente*	Anti-solvente*	Proporción (Solvente:Anti-solvente) y Temperatura	Análisis mediante XRPD
Forma B	Acetona	Etanol	1:8 a 40 °C	Forma B
Forma B	Acetona	2-Propanol	1:10 a 40 °C	Forma B
Forma B	Acetona	Agua	1:4 a 40 °C	Forma B
Forma B	Acetona	Tolueno	1:10 a 40 °C	Forma C
Forma B	Acetonitrilo	Heptano	1:8 a 25 °C	Forma B
Forma B	Acetonitrilo	MtBE	1:8 a 25 °C	Forma B
Forma B	Acetonitrilo	Agua	1:6 a 25 °C	Forma B
Forma B	Acetonitrilo	Tolueno	1:8 a 50°C	Forma C
Forma B	Metiletilcetona	Heptano	1:3 a 50°C	Forma B
Forma B	MEK	MtBE	1:4 a 50°C	Forma B
Forma B	MEK	Tolueno	1:3 a 50°C	Forma C
Forma B	Acetato de n-butilo	Heptano	1:4 a 50°C	Forma B
Forma B	Acetato de n-butilo	MtBE	1:4 a 50°C	Forma B
Forma B	Acetato de n-butilo	Tolueno	1:4 a 50°C	Forma B
Forma B	DCM	Heptano	1:8 a 25 °C	Forma B + E
Forma B	DCM	MtBE	1:15 a 25 °C	Forma B
Forma B	DCM	Tolueno	1:15 a 25 °C	Forma B
Forma B	Metanol	Heptano	1:3 a 50 °C	Forma B
Forma B	Metanol	Agua	1:3 a 50 °C	Forma B
Forma B	Metanol	Tolueno	1:3 a 50 °C	Forma C
Forma B	Tetrahidrofurano	Heptano	1:6 a 40 °C	Forma B
Forma B	Tetrahidrofurano	Agua	1:6 a 40 °C	Forma B
Forma B	Tetrahidrofurano	Tolueno	1:6 a 40 °C	Forma C

* Abreviaturas: MEK = metiletilcetona; DCM = diclorometano, equivalente a cloruro de metileno; MtBE = metil t-butil éter.

Así pues, teniendo en cuenta que los anteriores datos revelan que la Forma B se mantiene estable en la gran mayoría de los casos tras ser sometida al estudio en mención, afirmamos que la estabilidad de dicha Forma B es innegable y solicitamos que la misma sea reconocida por su Despacho como un indicio adicional de nivel inventivo.

Es así que, en vista de que la Forma B ha demostrado ser la estructura cristalina más estable del fármaco *Apremilast* –tal y como revelan las Tabla 7, 10, 11 y 12– y considerando también el hecho de que las demás formas cristalinas estudiadas derivan en la Forma B al someterse los mencionados estudios y condiciones de análisis, nos permitimos concluir lo siguiente:

- i. El arte previo, o más específicamente el documento D1, no divulga ni sugiere ningún sólido cristalino del fármaco *Apremilast* como tal, y tampoco revela algún procedimiento de recristalización que motive a un versado en la materia a desarrollar las formas cristalinas aquí reivindicadas.
- ii. Es imposible que una persona normalmente versada en la materia, en vista del arte previo citado por el señor Examinador o a la luz de cualquier divulgación perteneciente al campo técnico, sea capaz de predecir o anticipar el tipo o número de formas sólidas que podrían obtenerse al recristalizar el fármaco *Apremilast* mediante diferentes mecanismos, y mucho menos podría prever su comportamiento en términos de estabilidad.
- iii. De entre las posibles formas sólidas que puede adquirir el fármaco *Apremilast*, la Forma B se constituye como **la forma cristalina más estable**, lo cual además de constituir un resultado inesperado, evidencia por completo el cumplimiento del requisito de nivel inventivo.

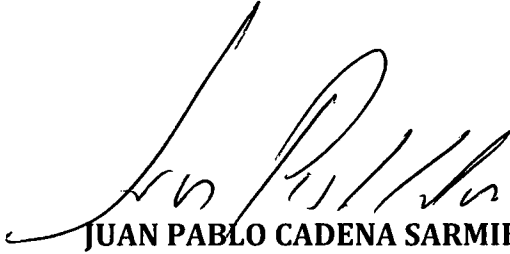
PETICIÓN

Por las razones anteriormente expuestas, solicito a ese despacho **REVOCAR** la decisión tomada mediante la Resolución No. 62688 del 28 de Octubre de 2013 y tendiente a obtener la concesión del Privilegio de Patente de conformidad con los artículos 14 y 48 de la Decisión 486 de la comunidad Andina.

NOTIFICACIONES

Recibiré notificaciones en la Secretaría General de la Superintendencia de Industria y Comercio, o en su defecto, en mi oficina de Abogado, situada en la Calle 70ª No. 4-41 de esta ciudad de Bogotá.

Del Señor Director



JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.SJ.

C.C. 80.410.337 de Usaquén

Calle 70 A No. 4 - 41