

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá, D.C.

Re: Expediente No. PCT / 11 121.706
Fase Nacional Solicitud de Patente
PCT/US2010/035357
A nombre de CELGENE CORPORATION
RECURSO DE REPOSICIÓN
Código 011 – 378 - 412

Actuando en mi calidad de apoderado de la sociedad CELGENE CORPORATION, domiciliada en Summit, Estado de New Jersey, E.U.A., por medio del presente escrito me permito manifestarle que, obrando dentro del término legal, interpongo RECURSO DE REPOSICION ante el Superintendente de Industria y Comercio, contra la Resolución No. 37086 del 20 de Junio de 2013, proferida por esa Dependencia dentro del Expediente de la referencia y por medio de la cual se niega la patente de invención a la presente solicitud.

OBJETO DE ESTE RECURSO

- 1.- Que se REVOQUE el Artículo Primero de la Resolución No. 37086 del 20 de Junio de 2013, por medio del cual, se Niega la Patente de Invención titulada "Formulaciones de 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-1,3-il) isoindolin-1,3-diona".
- 2.- Que en su reemplazo se dicte la Resolución que CONCEDA la Patente de Invención titulada "Formulaciones de 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-1,3-il) isoindolin-1,3-diona" a favor de la sociedad CELGENE CORPORATION.

Este recurso se fundamenta en los siguientes:

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-121706- -00010-0000

Fecha: 2013-08-12 16:30:23 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 13

HECHOS

PRIMERO: El 19 de Septiembre de 2011 se presentó solicitud de entrada en fase nacional de la Patente de Invención titulada "Formulaciones de 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-1,3-il) isoindolin-1,3-diona" a nombre de la sociedad CELGENE CORPORATION., solicitud a la que se le asignó el número de expediente 11 121706.

SEGUNDO: El extracto de la solicitud fue publicado en la Gaceta de Propiedad Industrial No. 643 de 30 de Abril de 2012, y no se presentaron oposiciones a la solicitud.

TERCERO: Mediante Oficio No. 1924 del 6 de Febrero de 2013, se efectuó un requerimiento a la solicitud en aplicación del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones.

CUARTO: El 10 de Mayo de 2013, dentro del término legal, se dio respuesta al requerimiento formulado y se acompañó un nuevo capítulo de reivindicaciones.

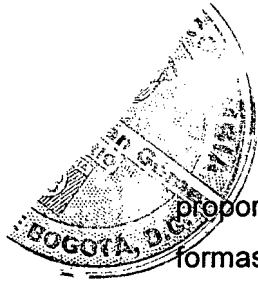
QUINTO: Que mediante Resolución No. 37086 de 20 de Junio de 2013 el Superintendente de Industria y Comercio Negó la Patente de Invención titulada "Formulaciones de 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-1,3-il) isoindolin-1,3-diona".

SEXTO. Considera el Superintendente que la solicitud de patente de invención no cumple con los requisitos de patentabilidad, por lo cual no puede ser concedida. En particular, considera que las reivindicaciones 1, 2 a 4, 7 a 14, 17 a 24, 27 a 34, 37 a 44, 47 a 54 y 57 a 60 no cumplen con el requisito de novedad frente al documento citado WO 2006/058008 D1. Específicamente, el señor Examinador continúa afirmando que el término "0,5 mg de potencia de pomalidomida" no menciona la cantidad exacta de pomalidomida en las formulaciones reivindicadas, sino que se refiere a un "resultado a alcanzar".

El Solicitante no está de acuerdo con esta afirmación con fundamento en lo siguiente:

- a) El término "mg de potencia de pomalidomida" está claramente definido en la descripción. Por ejemplo, la descripción dice que: "En algunas modalidades, debido a que es típico obtener pomalidomida, o un estereoisómero, profármaco, sal, solvato, o clatrato, farmacéuticamente aceptable de la misma, en una pureza de menos de 100%, las formulaciones y formas de dosificación





Castillo Grau & Asociados

ABOGADOS

5

proporcionadas aquí pueden definirse como una composición, formulación o formas de dosificación que comprenden pomalidomida, o un estereoisómero, profármaco, sal, solvato, o clatrato farmacéuticamente aceptables de la misma, en una cantidad que proporciona la potencia de una cantidad específica de pomalidomida 100% pura.”(Descripción, página 9, líneas 18 a 23) (resaltado fuera de texto).

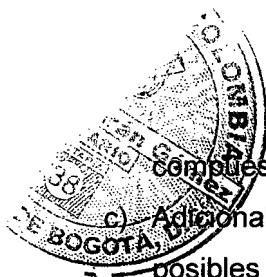
- b) Por lo tanto, una persona versada reconocería que lo expresado en la reivindicación se refiere a una cantidad exacta de pomalidomida, o un estereoisómero, profármaco, sal, solvato o clatrato farmacéuticamente aceptable de la misma, para proporcionar la cantidad de pomalidomida pura mencionada en las presentes reivindicaciones. De acuerdo con lo anterior, puesto que las formulaciones reivindicadas mencionan la cantidad exacta de pomalidomida, se debe reconocer su novedad frente a D1.

SÉPTIMO. Por otra parte, considera el Superintendente que el objeto de las reivindicaciones 5, 6, 15, 16, 25, 26, 35, 36, 45, 46, 55 y 56 no cumple con el requisito de nivel inventivo frente a los documentos citados WO 2006/058008 D1 y US 5,593,696 D2. Específicamente, el señor Examinador continúa afirmando que el estearilfumarato de sodio revelado en la reivindicación 5 es obvio porque la característica es solo una de las varias posibilidades directas de las cuales la persona versada seleccionaría, en combinación con las enseñanzas de D1, para llegar a las formulaciones que se reivindican.

El Solicitante no está de acuerdo con esta afirmación porque, nuevamente:

- a) El documento US 5,593,696 D2 divulga en términos generales formas de dosificación que no contienen pomalidomida sino, por el contrario, dos compuestos estructuralmente disímiles que son utilizados para el tratamiento de un estado de enfermedad diferente. (D2 Resumen).
- b) Debido a que las propiedades de las composiciones farmacéuticas son principalmente dictadas a partir de la interacción entre API y los excipientes, la divulgación en D2 de cualquiera de los excipientes no puede de ninguna manera ser relevante para la formulación reivindicada puesto que D2 carece completamente de revelar pomalidomida, es decir, cualquier divulgación de excipientes en D2 debe considerarse pertinente únicamente a los dos





24

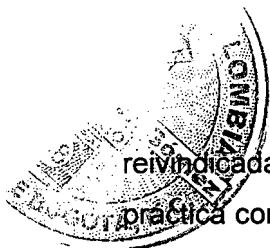
compuestos activos que se mencionan allí.

- c) Adicionalmente, aún asumiendo que la divulgación de D2 de una lista de posibles edulcorantes, aglutinantes, lubricantes, agentes acidificantes, agentes saborizantes, rellenos o disgregantes fuera relevante, no se divulga nada en D2 que pudiera llevar a una persona versada en la materia a preparar una composición que tenga pomalidomida en las cantidades especificadas (como se mencionó arriba en relación con el término "mg potencia de pomalidomida"), junto con estearilfumarato de sodio según se menciona en la reivindicación 5. (D2 col. 4, líneas 14 a 49).
- d) Por otra parte, especialmente con respecto a los portadores, aglutinantes, diluyentes o rellenos, no hay en D2 nada que pueda enseñar o sugerir que alguno de los edulcorantes, aglutinantes, lubricantes, agentes acidificantes, agentes aromatizantes, rellenos o disgregantes en la larga lista que figura allí sería mejor que otros para satisfacer los objetivos de la presente solicitud. Basadas en la divulgación de D2, aquellos versados en la técnica no habrían podido esperar razonablemente que las formas de dosificación oral reivindicadas tendrían propiedades particularmente útiles, y por ello, no se habrían llevado o guiado a hacer y usar las formas de dosificación oral que se reivindican aquí.

OCTAVO. Además, hay otras razones que hacen inventivas las formas de dosificación oral reivindicadas frente a los documentos citados. Al presente escrito y para su consideración anexamos la declaración hecha por el señor Anthony Tutino ("Declaración") que se presentó también durante el trámite de la correspondiente solicitud estadounidense, **Anexo A**.

- a) La Declaración concluye que una persona ordinariamente versada en la técnica no habría llegado a las formas de dosificación reivindicadas en la presente solicitud solo seleccionando excipientes de entre los que se mencionan en la Publicación U.S. No. 2007/0155791 por Zeldis et al. ("Zeldis"). (Declaración, ¶4). Zeldis fue citado en el trámite de la correspondientes solicitud estadounidense y presenta una divulgación similar con respecto a los posibles excipientes como en D1.
- b) Cuando estaban preparando las formulaciones, los inventores se encontraron con aspectos inesperados e imprevistos para llegar a las formas de dosificación



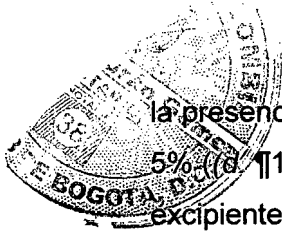


6

reivindicadas. Tal como se explica en detalle en la Declaración, como es práctica común en el campo, el estudio de la formulación comenzó con pruebas iniciales de compatibilidad 1:1 entre el API (es decir, pomalidomida) y varios excipientes utilizados comúnmente tales como como fosfato de calcio dibásico anhidro, lactosa anhidra, almidón de maíz, almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina, manitol seco por aspersión, sodio de croscarmelosa, glicolato sódico de almidón, fumarato sódico de almidón y estearato de magnesio. (Declaración, ¶6). De la prueba se encontró que la pomalidomida es compatible con cada uno de esos excipientes probados. (*Id.*).

- c) Tal como lo indica el señor Tutino, las pruebas de compatibilidad 1:1 están diseñadas para proporcionar la indicación sobre si un excipiente en particular sería compatible con el API formulado, y como tal, una vez se encuentra que los excipientes son compatibles a partir de las pruebas de compatibilidad 1:1, comúnmente se espera que una formulación que usa esos excipientes no presente un problema de compatibilidad. (*Id.*, ¶5). Sin embargo, contrario a lo que se esperaba, se encontró que muchas de las formulaciones carecen de la suficiente estabilidad. (*Id.* ¶8). No solo esto fue inesperado, sino que también demuestra que no solo cualquiera de los excipientes (por ejemplo, aquellos que figuran en la extensa lista de excipientes suministrada en Zeldis o D1) puede combinarse para proveer la estabilidad favorable que exhiben las formas de dosificación reivindicadas en la presente solicitud. Basados solo en este resultado, claramente no habría sido posible seleccionar y escoger de los excipientes que se mencionan en las presentes reivindicaciones a partir de la extensa lista de excipientes que proporciona Zeldis (o D1) sin la ayuda de una retrospectiva inadmisibile.
- d) Adicionalmente, específicamente se encontró que ciertos excipientes, tales como celulosa microcristalina, dan como resultado formulaciones de pomalidomida que no tienen propiedades aceptables. (Declaración ¶11). Por ejemplo, una formulación que contenía celulosa microcristalina se probó durante el desarrollo. (*Id.*). Si bien la formulación pasó las pruebas de compatibilidad, se encontró que la formulación no era estable después de un periodo de 3 meses. (*Id.*). Como la degradación de pomalidomida causada por hidrólisis, y como los otros excipientes en la formulación probada no contenían agua, el aspecto de estabilidad que se observó en la formulación se atribuyó a





la presencia de celulosa microcristalina, que tiene un LOD de aproximadamente 5% (d) 112). Como D1 no da ninguna información en cuanto a si alguno de los excipientes que aparecen en la lista de excipientes que se mencionan allí serían o no serían ventajosos para formular pomalidomida, aquellos versados en la técnica no habrían tenido ninguna indicación a partir de D1 para llegar a las formas de dosificación que se reivindican.

- e) Por lo tanto, los datos muestran claramente que la selección al azar de cualquiera de los excipientes de la lista de excipientes en D1 o D2 no habría alcanzado la estabilidad que poseen las formas de dosificación de pomalidomida que se reivindican. Por ello, se debe reconocer la naturaleza inventiva de las presentes reivindicaciones, puesto que D1 y D2, bien sea solos o en combinación, no habrían ofrecido ninguna enseñanza o sugerencia para llevar a las personas versadas en la materia a las formas de dosificación que se reivindican, las cuales contienen excipientes específicos en cantidades específicas para proveer la estabilidad requerida para uso clínico.

En consecuencia, le solicitamos reconocer que las presentes reivindicaciones tienen novedad y nivel inventivo sobre los documentos D1 y D2.

NOVENO: De acuerdo con lo anterior, y teniendo en cuenta que la solicitud de patente de Invención cumple con los requisitos de patentabilidad, solicito la concesión de la patente titulada "Formulaciones de 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-1,3-il) isoindolin-1,3-diona" a favor de la sociedad CELGENE CORPORATION.

ANEXOS

- 1.- Anexo A - Exhibit A. Declaración por el señor Anthony Tutino en la Solicitud U.S. 12/783,390.

FUNDAMENTOS DE DERECHO

- 1.- Código Contencioso Administrativo
- 2.- Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina de Naciones.
- 3.- Las demás normas concordantes.

Castillo Grau & Asociados

ABOGADOS



NOTIFICACIONES

Recibiré notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mi oficina de abogado ubicada en la Carrera 13 No. 37-43 Piso 12 en Bogotá, D.C.

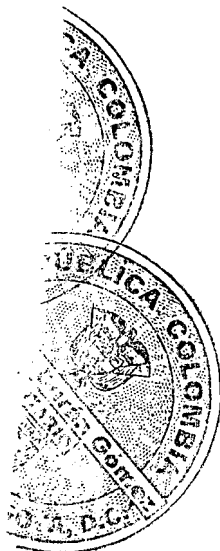
Le ruego se sirva dar a este recurso el trámite que manda la ley.

De Usted Atentamente,

GERMAN CASTILLO GRAU

C.C. No. 17.017.671 de Bogotá

T.P. No. 2.978 del C.S.J.



**PRESENTACIÓN PERSONAL Y
RECONOCIMIENTO DE CONTENIDO.
FIRMA Y HUELLA**

El Notario Treinta y Ocho (38) del Circuito de Bogotá, D.C. da fe que el anterior escrito fue presentado personalmente por

CASTILLO GRAU GERMAN

quien exhibió la: C.C. 17017671

y Tarjeta Profesional No. 2978

y manifestó que la firma y huella que aparecen en el presente documento son suyas y que acepta el contenido del mismo

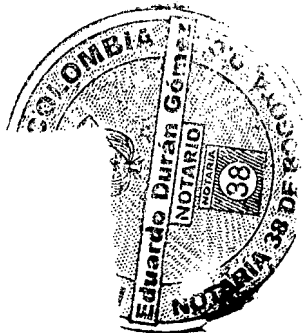
(Art. 68 Dec. 960/70 concordante con

Art 4, Dec. 1681/96)

Bogotá D.C. 12/08/2013

a3qa3x3aazqezqa2

EDUARDO DURÁN GÓMEZ
NOTARIO 38 DE BOGOTÁ, D.C.



TEA
Cred
Castillo
Grau

8

EXHIBIT A

9

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Application of: Tutino *et al.*

Confirmation No.: 6628

Application No.: 12/783,390

Group Art Unit: 1617

Filed: May 19, 2010

Examiner: Pipic, Alma

For: Formulations of 4-Amino-2-(2,6-Dioxopiperidine-3-yl)isoindoline-1,3-dione

Attorney Docket No.: 9516-831-999
(CAM No.: 501872-999831)

DECLARATION BY ANTHONY TUTINO

Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

Dear Sir:

I, Anthony Tutino, declare and state that:

1. I received my Bachelor of Science degree in Pharmaceutical Sciences from Saint John's University, New York. I hold licenses in the practice of Pharmacy from New York and New Jersey. I also received a Certification in Project Management from The George Washington University, Washington, D.C.
2. From 1984 to 1996, I was with Sandoz Pharmaceuticals, lastly as the Associate Director of Technology Development. From 1997 to 2004, I was a Director of Process Development at Novartis Pharmaceutical. From 2004 to present, I have been with Celgene Corporation, Summit, NJ, the assignee of the current application, currently as the Executive Director of Global Pharmaceutical Development and Technology. I am a named inventor of the above-identified application.
3. I am familiar with the disclosure and claims of the current patent application. I understand that the pending claims recite, *inter alia*, pharmaceutical compositions of pomalidomide consisting of specific amounts of pomalidomide and specific amounts of pregelatinized starch, sodium stearyl fumarate and spray dried mannitol. I have reviewed the Office Action and references cited in the Office Action.

- 10
4. I understand that one of the issues is whether it would have been plausible for one skilled in the art to pick the particular excipients recited by the current claims from the list of excipients provided in U.S. Publication No. 2007/0155791 by Zeldis *et al.* ("Zeldis"). It is my opinion that one would not have been able to arrive at the dosage forms recited by the current claims based simply on the references cited in the Office Action for at least the following reasons.
 5. In developing pharmaceutical formulations, a common practice is to start with 1:1 compatibility tests between active pharmaceutical ingredient ("API") and various commonly used excipients. In short, the 1:1 compatibility test involves combining the active ingredient with an excipient in a ratio that would normally be found in a formulated dosage product. These mixtures are then placed at stress conditions (high temperature and high humidity) and tested at regular intervals to determine if any degradation of the active ingredient is taking place. The test is designed to provide insight as to whether an excipient would be compatible with the API being formulated, and as such, once certain excipients are found compatible with API from the tests, it is expected that a formulation using those excipients would not present a compatibility problem.
 6. Thus, in developing the pomalidomide formulations, 1:1 compatibility tests have been conducted between pomalidomide and various candidate excipients. The tested excipients included anhydrous dibasic calcium phosphate, lactose anhydrous, corn starch, pregelatinized starch, microcrystalline cellulose, spray dried mannitol, croscarmellose sodium, sodium starch glycolate, sodium starch fumarate, and magnesium stearate. From the testing, it was found that pomalidomide is compatible with each of those excipients tested.
 7. Based on that result, various test formulations were made using the excipients that were found to be compatible with pomalidomide. The components of the tests formulations are shown below:

u

Ingredient	Function	Formulation									
		(Quantity per blend, %)									
		A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
CC-4047 (Process B)	Active ingredient	0.40	0.40	0.40	0.40	0.40	0.40	0.40	0.40	0.40	0.40
Anhydrous dibasic calcium phosphate	Bulking agent	45.35		95.35	45.35	45.35		45.35	45.35	45.35	
Spray dried mannitol	Bulking agent						45.35				
Pregelatinized starch	Bulking agent	50.00	95.35		54.00	50.25	50.00		50.00	50.00	
Starch (corn starch and pregelatinized)	Bulking agent							50.00			
Lactose anhydrous	Bulking agent										75.00
Microcrystalline cellulose	Bulking agent										20.60
Croscarmellose sodium	Disintegrant	4.00	4.00	4.00		4.00	4.00	4.00		4.00	4.00
Sodium starch glycolate	Disintegrant								4.00		
Sodium stearyl fumarate	Lubricant	0.25	0.25	0.25	0.25		0.25	0.25	0.25		
Magnesium stearate	Lubricant									0.25	1.00

8. To my surprise, it was found that Formulations A, C, E, G, H and I above were found to present a compatibility problem, *i.e.*, were unstable after two weeks storage. This was unexpected because I would have expected that compatibility issues would not exist based on the 1:1 compatibility tests preliminarily conducted

for each of the excipients contained in those formulations. Consequently, it is my opinion that one reading Zeldis could not have just picked and chosen random excipients from the list of excipients provided in that reference and arrive at a formulation that does not exhibit this compatibility problem.

9. Next, Formulations D, F and J, which did not have the compatibility issues, were further advanced for testing on long term stability. After six months of storage at the accelerated condition (40°C/75% RH) and 12 months at the ambient condition (25°C/60% RH), the formulations were tested for relative impurity levels. The results were as follows:

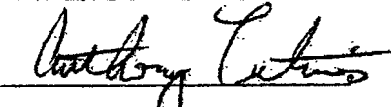
12

Timepoint			T0	1 month	3 months	6 months		9 months		12 months
Conditions °C/%RH				40/75	25/60	40/75	25/60	40/75	25/60	25/60
Strength (mg)	Formulation	Impurity		Relative Impurity (%)						
1	D	Impurity A	0.02	0.27	0.14	0.46	X	X	X	X
		Impurity B	0.00	0.04	0.02	0.13	X	X	X	X
	F	Impurity A	0.01	0.00	0.00	0.01	0.03	0.05	0.01	0.01
		Impurity B	0.00	0.01	0.00	0.00	0.01	0.02	0.00	0.00
	J	Impurity A	0.55	0.15	0.44	0.64	X	X	X	X
		Impurity B	0.00	0.01	0.00	0.00	X	X	X	X
5	D	Impurity A	0.02	0.19	0.09	0.32	X	X	X	X
		Impurity B	0.00	0.07	0.02	0.12	X	X	X	X
	F	Impurity A	0.01	0.00	0.00	0.01	0.00	0.01	0.01	0.00
		Impurity B	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00

10. In the table above, the denotation "X" indicates that no further study was conducted to the batch beyond the specified period due to high level of impurities. As can be seen from the above, only Formulation F, *i.e.*, formulation claimed in this application, was shown to be stable beyond 3 months period. It is my opinion that this further shows that it would have been impossible for one reading Zeldis and other references cited in the Office Action would arrive at the currently claimed dosage forms without specifically knowing that the particular combination of the particular excipients recited by the current claims would provide a formulation having favorable compatibility and stability properties.
11. With regard to the prophetic formulation described in Example 8 of the Zeldis, it is my opinion that the formulation, even if actually made, would not possess the advantageous stability profile possessed by the currently claimed dosage forms. This is because Formulation J, a candidate formulation tested during the development of the current dosage forms, which contained a significant amount of microcrystalline cellulose, did not have the advantageous stability exhibited by the currently claimed dosage forms. (See Table above, Formulation F in comparison with Formulation J).

- 13
12. The degradation of pomalidomide is caused by hydrolysis. In Formulation J, none of the excipients, other than microcrystalline cellulose, contained available, unbound water. Therefore, the stability issue observed in that formulation was attributed to the presence of microcrystalline cellulose, which has a loss on drying (LOD – measure of water content) of approximately 5%. As the formulation provided in Example 8 of Zeldis also contains a significant amount of microcrystalline cellulose (and thus, water), I would expect that the Zeldis formulation would exhibit an unfavorable stability issue similar to that exhibited by Formulation J.
13. I, Anthony Tutino, declare that all statements made herein are of my own knowledge to be true and that all statements made on information and belief are believed to be true, and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code, and that such willful false statements may jeopardize the validity of this application or any patent that may issue there from.

Dated: 14 June 2013


ANTHONY TUTINO, R.Ph.