

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 03327

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-23144

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en el artículo 3, numeral 26, del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado ante esta Superintendencia el 08 de marzo de 2006 con el N° 06023144-00000000, por el doctor Luis Felipe Castillo Gibsone, en su calidad de apoderado de Celgene Corporation, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "FORMAS POLIMÓRFICAS DE 3-(4-AMINO-1-OXO-1,3 DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA", que corresponde a la solicitud internacional PCT/US 2004/028736 del 03 de septiembre de 2004.

SEGUNDO: Que efectuado el examen de forma, con fundamento en el artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, en concordancia con el Tratado de Cooperación en materia de patentes (PCT), el reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se ordenó publicar el extracto sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de patentabilidad se encontró que la invención no es patentable. En consecuencia, con fundamento en lo dispuesto en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se requirió a la solicitante mediante Oficio N° 12185, notificado el 30 de octubre de 2009 y Oficio N° 00949, notificado el 21 de enero de 2011, para que se pronunciara sobre las objeciones efectuadas a la solicitud, en cuanto a la carencia de nivel inventivo, conforme lo establece el artículo 18 de la Decisión 486 anteriormente mencionada.

CUARTO: Que la solicitante, mediante escritos radicados el 20 de enero de 2010 y 30 de mayo de 2011, atendió de forma oportuna el requerimiento efectuado a la solicitud y presentó aclaraciones. Así mismo, con el escrito del 30 de mayo la solicitante presentó nuevo capítulo reivindicatorio (Fls.261 y 262), el cual se ajustó a las prescripciones establecidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

QUINTO: Que según lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina se 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*".

SEXTO: Que las reivindicaciones 1 a 27 contenidas en los folios 261 y 262, no cumplen

3327

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 03327
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-23144

con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

6.1. Objeto de la invención.

La invención se relaciona con 3 formas cristalinas del compuesto 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)piperidin-2,6-diona.

6.1.1. Problema técnico que resuelve la invención.

El problema técnico que resuelve la invención consiste en la necesidad de formas cristalinas de la lenalidomida, que exhiban características físicas benéficas para la formulación, manufactura, almacenamiento o de uso, en cuanto a la solubilidad, estabilidad y biodisponibilidad entre otras.

6.1.2. Solución al problema técnico.

Para solucionar este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona las formas cristalinas de lenalidomida A, B y E y composiciones farmacéuticas que las contienen.

6.2 Determinación del estado de la técnica.

6.2.1. Fecha determinante para el análisis comparativo.

La fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es el 04 de septiembre de 2003, que corresponde a la solicitud US 60/499,723.

La fecha de prioridad fue tomada en cuenta para el examen de patentabilidad, según obra a folio 408 del expediente en estudio.

6.2.2. Documentos del estado de la técnica.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos, anteriores a la fecha de la prioridad invocada y relacionados con la materia de la solicitud en estudio:

No.	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	US 6281230	'Isoindolines, method of use, and pharmaceutical compositions'	28 - 08 - 2001

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 03327
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-23144

D2	Farmacia Practica Remington. Vol. 2. 17ª Edición. Edit. Médica Panamericana. Capitulo VIII Preparados Farmacéuticos y su elaboración (páginas 1912-1920)	'76.Preformulación Polimorfismo'	1987
-----------	---	----------------------------------	------

6.2.3 Información derivada de los antecedentes

El documento D1 (folios 158 a 159 y 240 a 241) enseña el compuesto lenalidomida (también llamada 1-oxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-aminoisindolina) la cual se obtiene por hidrogenación catalítica del compuesto 1-oxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-nitroisindolina (Fl. 241, Columna 9, líneas 20-21 y 25-26)

Por su parte el antecedente D2 (Fls. 160 a 166) enseña el estudio del polimorfismo como una tarea rutinaria dentro del campo farmacéutico en la preformulación de preparados farmacéuticos y que la variedad de formas cristalinas de un compuesto permiten variar propiedades como la solubilidad, estabilidad, velocidad de disolución entre otras.

6.3. 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"*.

El estado de la técnica, al tenor de lo dispuesto en el artículo 16 de la misma Decisión, comprende *"todo lo que haya sido accesible al público, por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida"*.

El Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina recientemente ha dicho sobre este requisito, lo siguiente:

"Como segundo requisito, adicional al de la novedad, se exige que la invención tenga nivel inventivo, esto es, que implique un salto cualitativo en relación con la técnica existente. Este requerimiento es desarrollado por el artículo 4 de la Decisión 344 que presupone el requisito de nivel inventivo al establecer que la invención goza de dicho nivel al no derivar de manera evidente del estado de la técnica, ni resultar

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 03327
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-23144

obvia para una persona entendida o versada en la materia.

Este requisito ofrece al examinador la posibilidad de determinar si con los conocimientos técnicos que existían al momento de la invención, se hubiese podido llegar de manera evidente a la misma, o si el resultado hubiese sido obvio para un experto medio en la materia de que se trate, es decir, para una persona del oficio y normalmente versada en la materia técnica correspondiente.

Con respecto a lo anterior, el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina ha manifestado lo siguiente:

‘Con el requisito del nivel inventivo, lo que se pretende es dotar al examinador técnico de un elemento que le permita afirmar o no si a la invención objeto de estudio no se habría podido llegar a partir de los conocimientos técnicos que existían en ese momento dentro del estado de la técnica...’. [9]

En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no es consecuencia clara y directa de dicho estado.

Este Tribunal, al respecto, manifiesta que ‘Tal y como lo establece Gómez Segade (...) el inventor debe reunir los méritos que le permitan atribuirse una patente, sólo si la invención fruto de su investigación y desarrollo creativo constituye ‘un salto cualitativo en la elaboración de la regla técnica’, actividad intelectual mínima que le permitirá que su invención no sea evidente (no obvia) del estado de la técnica. Es decir, que con el requisito del nivel inventivo, lo que se pretende es dotar al examinador técnico de un elemento que le permita afirmar o no si a la invención objeto de estudio no se habría podido llegar a partir de los conocimientos técnicos que existían en ese momento dentro del estado de la técnica (...) [11]’¹

Es pertinente aclarar, que para el presente análisis de patentabilidad el término: 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)piperidin-2,6-diona hace referencia a la lenalidomida.

La reivindicación 1 dice: “3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)piperidin-2,6-diona cristalina que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos aproximadamente a 8,14,5, y 16 grados 2 θ ”.

La reivindicación 7 dice “La 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)piperidin-2,6-diona cristalina que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 03327
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-23144

aproximadamente a 16,22 y 27 grados 2θ".

La reivindicación 15 dice "La 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)piperidin-2,6-diona cristalina que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos aproximadamente a 20,24,5 y 29 grados 2θ".

Para la presente tabla comparativa, la reivindicación 1 corresponde a la forma cristalina A de la lenalidomida, la reivindicación 7 a la forma cristalina B de la lenalidomida y la reivindicación 15 a la forma cristalina E de la lenalidomida.

SOLICITUD	D1	D2
Forma cristalina A de la lenalidomida	Revela el compuesto lenalidomida como un sólido. No se enseñan formas cristalina de este compuesto	Enseña que el fenómeno de polimorfismo (formas cristalinas) es la capacidad de cualquier elemento o compuesto para cristalizar en más de un sistema cristalino y es un trabajo habitual en el campo de preformulación farmacéutico.
Forma cristalina B de la lenalidomida		
Forma cristalina E de la lenalidomida		
La forma cristalina A tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos aproximadamente a 8,14,5, y 16 grados 2θ	No se especifica.	Enseña que la caracterización de formas cristalinas para un mismo compuesto por medio del patrón de difracción de rayos X es un método convencional
La forma cristalina B tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos aproximadamente a 16,22 y 27 grados 2θ		
La forma cristalina E tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos aproximadamente a 20,24,5 y 29 grados 2θ"		

De otro lado, el análisis de nivel inventivo del producto reclamado se realizó mediante la aproximación *problema-solución* en polimorfos (Patenting Polymorphs at the European Patente Office)⁽²⁾ posición adoptada por la Superintendencia de Industria y Comercio para efectos del análisis de la patentabilidad de las formas polimórficas.

2 http://www.pcb.ub.edu/centredepatents/pdf/cursos/dillunsCP/papathoma_polymorphs.pdf

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 03327

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-23144

Al respecto la Dra. Papathoma⁽³⁾ 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. Establecer el problema técnico objetivo a solucionar con base al estado de la técnica más cercano.

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 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 proporcione 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, reactivada y estabilidad química, rango de solubilidad y disolución, (ii) la investigación sistemática de un compuesto para determinar si el mismo es propenso 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.

En este orden de ideas, el nivel inventivo será reconocido si: (i) Se obtiene un efecto inesperado del polimorfo reivindicado sobre el arte previo más cercano o (ii) la práctica rutinaria era insuficiente para encontrar un polimorfo de una forma cristalina conocida.

Hechas las anteriores precisiones, procede esta Oficina a realizar el estudio de nivel

3 Examinadora de patentes de la EPO del área Química Pura y Aplicada.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 03327

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-23144

inventivo bajo los criterios ya mencionados:

Aproximación método problema-solución para polimorfos (formas cristalinas).

1. Determinación del estado de la técnica más cercano.

El documento del estado de la técnica mas cercano es D1 (Folios 158 a 166 y 240 a 241) porque enseña la lenalidomida (también llamada 1-oxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-aminoisoindolina) la cual se obtiene por hidrogenación catalítica del compuesto 1-oxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-nitroisoindolina). (Folio 241, columna 9, líneas 20-21 y 25-26).

2. Determinación de las diferencias técnicas de la invención con respecto al estado del estado de la técnica más cercano.

La solicitud se diferencia con la anterioridad D1, en que la lenalidomida se encuentra en tres formas cristalinas diferentes: A, B y E, cada una de ellas caracterizada por su patrón de difracción de rayos X.

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

Según la descripción de la solicitud, el efecto técnico que logra la diferencia es proporcionar diferentes formas cristalinas de la lenalidomida con distintas propiedades fisicoquímicas tales como velocidad de disolución (relacionada con la biodisponibilidad), estabilidad térmica y mecánica, higroscopicidad y solubilidad.

4. Establecer el problema técnico objetivo a solucionar con base al estado de la técnica más cercano.

El problema técnico objetivo de esta solicitud consiste en cómo obtener diferentes formas cristalinas de la lenalidomida con distintas propiedades fisicoquímicas tales como velocidad de disolución, (relacionada con la biodisponibilidad), estabilidad térmica y mecánica, higroscopicidad y solubilidad.

5. Comprobar que el problema técnico objetivo de la solicitud fue solucionado.

De acuerdo con la información suministrada en la descripción de la solicitud, en donde se establecen las características de las formas cristalinas A, B y E de la lenalidomida (Fls. 21 a 24 y 29 a 31) y la información anexada por la solicitante en los folios (255 a 260) se encuentra que:

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 03327

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-23144

- La forma A es un sólido no solvatado cristalino, que se funde aproximadamente a 270°C y es escasamente o no es higroscópica; a su vez, no sufre transiciones térmicas significativas por debajo de los 270°C, lo que indica que posee estabilidad térmica inesperada y beneficiosa para muchos procesos farmacéuticos como secado, formulación y almacenamiento. La forma A presenta una solubilidad hasta de cerca de 6.2 mg/mL en el medio de disolución seleccionado y a su vez presenta una tasa de disolución beneficiosa lo que suponen un importante indicador de biodisponibilidad relacionado con la eficacia terapéutica de una forma sólida de un compuesto farmacéutico. También presenta estabilidad mecánica adecuada lo que indica la idoneidad para condiciones de procesamiento como molido y tableteado.
- La forma B es un sólido cristalino hemihidratado no higroscópico, que se funde aproximadamente a 267°C y cuando se almacena durante un período de aproximadamente 85 días bajo dos condiciones de tensión de temperatura /humedad relativa diferentes (temperatura ambiente/0% de RH y 40°C /93%RH), la forma B no se convierte en una forma diferente; es la más estable de las formas polimórficas de la lenalidomida, más sin embargo, puede convertirse en la forma E en presencia de agua. La forma B no sufre transiciones térmicas significativas por debajo de cerca de 146°C, temperatura a la cual pierde su agua de hidratación y, por lo tanto, indica que esta posee una estabilidad térmica inesperada y beneficiosa para muchos procesos farmacéuticos, como secado, formulación y almacenamiento. La forma B presenta una solubilidad hasta de cerca de 5.8 mg/mL en el medio de disolución seleccionado, una buena estabilidad en el agua y a su vez presenta una tasa de disolución beneficiosa, lo que supone un importante indicador de biodisponibilidad relacionado con la eficacia terapéutica de una forma sólida de un compuesto farmacéutico. También presenta estabilidad mecánica adecuada lo que indica la idoneidad para condiciones de procesamiento como molido y tableteado.
- Con respecto a la forma E de la lenalidomida, no es higroscópica y cuando se almacena durante un período de aproximadamente 85 días bajo dos condiciones de tensión de temperatura /humedad relativa diferentes (temperatura ambiente/0% de RH y 40°C /93%RH), la forma E no se convierte en una forma diferente. Cuando es almacenada durante siete días a temperatura ambiente/0% RH, la forma E puede convertirse a una nueva forma, la forma H; no sufre transiciones térmicas significativas por debajo de cerca de 90°C, temperatura a la cual pierde agua de hidratación. La ausencia de cualquier evento térmico significativo por debajo de cerca de 90°C indica que la forma E posee estabilidad térmica inesperada y beneficiosa para muchos procesos farmacéuticos, como secado, formulación y almacenamiento. La forma B presenta una solubilidad hasta de cerca de 4.7 mg/mL en el medio de disolución seleccionado, una buena estabilidad en el agua y a su vez presenta una tasa de

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 03327

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-23144

disolución beneficiosa lo que suponen un importante indicador de biodisponibilidad relacionado con la eficacia terapéutica de una forma sólida de un compuesto farmacéutico.

Tal como se puede observar según lo expuesto anteriormente, se describen las ventajas de las formas cristalinas A, B y E obtenidas para el compuesto lenalinomida y se comparan entre ellas; sin embargo, esta evidencia técnica no permite comprobar la solución al problema técnico objetivo planteado en la solicitud, porque no se realiza una comparación técnica con respecto a la forma sólida de la lenalidomida ya conocida específicamente en el documento D1.

De acuerdo con lo anterior se puede concluir que no existe un efecto técnico probado, porque no se demuestran las ventajas relacionadas con velocidad de disolución (relacionada con la biodisponibilidad), estabilidad térmica y mecánica, higroscopicidad y solubilidad de las nuevas formas cristalinas de la lenalidomida reclamadas en la actual solicitud, con respecto a la forma sólida de la lenalidomida divulgada en la anterioridad D1 citada como referencia.

6. Evaluar si habría sido obvio solucionar el problema técnico objetivo por la invención reivindicada.

De tal manera que la solución al problema técnico planteado por la invención reclamada se considera obvia, teniendo en cuenta que la anterioridad D2 divulga 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 además es 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 efectividad. Dentro de estos estudios, se investiga habitualmente (i) la cantidad de polimorfos que existen, (ii) el grado relativo de estabilidad de los diversos polimorfos, (iii) las gamas de estabilidad térmica de cada polimorfo, (iv) solubilidades, (v) método de preparación de cada forma, (vi) efecto de la micronización o tableteo e interacción con los componentes de la formulación (Folio 163, página 1913 ambas columnas, y una vez establecido que el compuesto (en este caso aplicable al compuesto lenalidomida) presenta polimorfismo, existen procedimientos con los cuales el preformulador puede preparar las diversas formas en cantidades más grandes para su evaluación adicional y adecuarlas para incorporar en las formas posológicas (Fl. 164, pág. 1915).

También es conocido en el campo técnico que los polimorfos son diferentes arreglos

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 03327,

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-23144

estructurales dentro de un cristal de una misma molécula o sustancia, por lo tanto, una persona del oficio normalmente versada en la materia, conociendo que en el documento D1 ya se divulga una forma sólida de la lenalidomida, y que en el documento D2 se conoce que el fenómeno de polimorfismo se da ampliamente en los medicamentos de uso farmacéutico, esta persona se encontraría motivada a utilizar métodos como los revelados en el documento D2 para identificar las formas polimórficas de la molécula en cuestión, que además pueden ser analizadas por métodos de cristalografía conocidos (Fls. 164 a 166A). De tal manera que, no es posible concluir que la identificación de las formas A, B y E cristalinas reclamadas en la actual solicitud envuelvan actividad inventiva, como quiera que la molécula misma ya era conocida con anterioridad; es decir, la identificación de las formas cristalinas reclamadas y caracterizadas mediante la técnica de DRX, no representa un avance técnico real y tampoco un salto cualitativo a la regla técnica, porque el efecto asociado no fue demostrado en la descripción de la solicitud, comoquiera que no se encontró alguna prueba o ensayo que permitiera determinar las ventajas reales de las formas A, B y E cristalinas de lenalidomida, con respecto a la forma sólida de la lenalidomida conocida con anterioridad que permita probar un efecto realmente inesperado asociado con velocidad de disolución (relacionada con la biodisponibilidad), estabilidad térmica y mecánica, higroscopicidad y solubilidad.

En consecuencia, una persona del oficio normalmente versada en la materia encontraría la sugerencia o motivación suficiente aplicando los métodos y conocimientos que se tiene sobre el polimorfismo revelados en la anterioridad D2, a la forma sólida de la lenalidomida divulgada en D1, con el fin de determinar la existencia de las formas A, B y E cristalinas de la lenalidomida tal como las reivindicadas, adicionalmente utilizaría las técnicas de cristalización y recristalización basadas en la disolución de la molécula en diferentes solventes, tal como lo establece la bibliografía básica utilizada por el técnico medio ⁽⁴⁾ 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, más aún, si se conoce el fundamento teórico para la obtención de cristales por diferencias en solubilidad y modificando parámetros adicionales como temperatura, velocidad de enfriamiento, agitación, presión y evaporación, con la expectativa razonable de encontrar los ordenamientos cristalinos reivindicados.

6.4. Sobre la respuesta de la solicitante.

⁽⁴⁾ Helman José, Farmacotécnica teórica y práctica. Tomo IV. Editorial Continental, Tercera impresión, México, Noviembre de 1982. Capítulo 30 Cristalización Pág. 1103 a 1143.

⁽²⁾ http://www.chemicalbook.com.ChemicalProductProperty_EN_CB3855432.htm

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 03327

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-23144

Los argumentos de la solicitante, allegados con motivo de la notificación del examen de fondo, se fundamentan en síntesis de la siguiente manera:

Dice la solicitante que [...] Las reivindicaciones propuestas están relacionadas, entre otras cosas, con formas cristalinas particulares de la lenalidomida, p.ej., formas cristalinas A, B y E y composiciones farmacéuticas que comprenden las formas cristalinas. En las reivindicaciones propuestas, el término "cerca de", que aparece en las anteriores reivindicaciones 39 — 42, y que corresponde a las reivindicaciones propuestas 19 — 22, ha sido eliminado. Además, las anteriores reivindicaciones 15 — 22 y 27 — 38 han sido canceladas sin la intención de perjudicar los derechos del Solicitante de proseguir el objeto cancelado en una o más solicitudes divisionales".

Se aclara a la solicitante, que el capítulo reivindicatorio presentado en los folios 179 a 183, es aceptado para estudio por este Despacho porque no amplía el objeto de la solicitud inicial.

De otra parte, la solicitante argumenta:

"Con el propósito de reforzar los argumentos a favor de la patentabilidad de la materia aquí reclamada, me permito adjuntar también una Declaración del Profesor William Jones, PhD, de la Universidad de Cambridge, la cual se encuentra debidamente legalizada y oficialmente traducida. El Profesor Jones es Profesor del Departamento de Química de la Universidad de Cambridge y es un experto en el campo de la química farmacéutica del estado sólido. En tal sentido, la Declaración es altamente relevante para la evaluación de las formas cristalinas de la lenalidomida que se reivindican aquí. La sociedad que represento solicita de manera respetuosa que la Superintendencia de Industria y Comercio considere la Declaración del Profesor Jones.

El Oficio de la SIC alega que 'el estudio de polimorfismo es una tarea habitual en el campo de la farmacéutica en la preformulación de preparaciones farmacéuticas y que la variedad de formas cristalinas en un compuesto permite variar las propiedades de solubilidad, estabilidad y otras'. [...] El Oficio de la SIC sostiene que 'por tanto, resultaría obvio para la persona medianamente versada en la técnica diseñar una secuencia de cristalización o recristalización en diferentes solventes, o con solventes en diferentes proporciones, con el fin de obtener el polimorfo de interés, sobre todo si se conoce el fundamento teórico de la obtención de cristales por diferencias de solubilidad y cambiando parámetros adicionales como temperatura, velocidad de enfriamiento, agitación, presión, evaporación, etc., con el fin de obtener las formas cristalinas reivindicadas'.

Mi representada no se encuentra de acuerdo con las anteriores afirmaciones del Examinador porque el estado de la técnica no enseña ni sugiere formas cristalinas de la lenalidomida, mucho menos las formas cristalinas específicas citadas como parte de las

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 03327
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-23144

reivindicaciones en cuestión, p.ej., formas cristalinas A, B y E [...]. La mera revelación de una estructura química no sugiere ninguna forma cristalina del compuesto en particular. Por ejemplo, el mero conocimiento de la estructura química de la lenalidomida no sugiere si la lenalidomida puede ser precipitada como material cristalino, mucho menos las formas cristalinas específicas citadas como parte de las reivindicaciones en cuestión [...] Como lo explica en detalle el Profesor Jones, debido a la complejidad molecular de la lenalidomida, en el momento en que se radicó la presente solicitud, una persona medianamente versada en el estado de la técnica no podría haber predicho las formas cristalinas de la lenalidomida de las reivindicaciones en cuestión. Ver la Declaración del Profesor Jones en las páginas 3—6 y 8—10”.

Teniendo en cuenta los argumentos presentados por el solicitante basados en las declaraciones del profesor William Jones en las páginas 3-6 y 8-10 de los folios 265 a 268 y 270 a 272, resulta preciso aclarar que aunque los polimorfos reivindicados (Formas cristalinas A, B y E) no fuesen posibles de predecir, este solo hecho no las hace patentables, porque si bien no se conocían puesto que las anterioridades no mencionan expresamente estas formas cristalinas, su obtención no es fruto de una actividad creativa del hombre que implique un salto cualitativo en relación con la técnica existente, ya que el polimorfismo es una característica inherente a los compuestos, es su capacidad natural para ordenar sus moléculas de un modo muy regular y simétrico, dando lugar a diferentes formas cristalinas, por pruebas de ensayo –error (variando las condiciones de su entorno (como presión, temperatura, secado, solvente)⁽⁵⁾, para después por trabajo de rutina, caracterizarlas por métodos convencionales tales como difracción de rayos X, Infrarrojo, DSC entre otros y finalmente determinarles sus propiedades (distintas propiedades fisicoquímicas tales como velocidad de disolución, estabilidad e higroscopicidad entre otras. (Documento D2, Fl. 163, columna de la izquierda, Fls. 164, columna de la derecha y 164A, columna de la izquierda).

Esto indica que aunque la molécula sea capaz de modificar su hábito cristalino en respuesta a un proceso de síntesis y cristalización o recristalización, con base en sus propiedades de estado sólido y su naturaleza física y química, su comportamiento cristalino no será objeto de inducción por propósito particular de un investigador, toda vez que si la naturaleza de la molécula no lo permitiera, simplemente no sería posible obtener otra forma cristalina. Ahora, si bien los parámetros pueden ser controlables y modificables, el investigador no tiene control sobre el producto (en este caso las formas cristalinas A, B y E de la actual solicitud) que se habrá de obtener y tampoco lo puede determinar como resultado de su actividad inventiva, concluyendo que no se puede afirmar que el investigador pueda realizar un diseño cristalográfico por su actividad creativa, toda vez

⁽⁵⁾ Helman José, Farmacotecnia teórica y práctica. Tomo IV. Editorial Continental, Tercera impresión, México, Noviembre de 1982. Capítulo 30 Cristalización pág 1103 a 1143.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 03327
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-23144

que el resultado de este control de variables dependerá única y exclusivamente de la naturaleza de la molécula.

De otra parte, tampoco se puede afirmar que la actividad creadora reside en el hecho de encontrar formas cristalinas (como en el caso de las formas cristalinas A, B y E de la lenalidomida), que no se habían reportado con anterioridad, porque el hecho de haberlas hallado no implica que hubiera sido el resultado de su incidencia directa al establecer un diseño de tipo matemático y físico creado y premeditado con el único fin de reducir la entropía del estado sólido de la mencionada sal y conseguir su cristalización en un ordenamiento específico, ya que como lo afirma Mc Crone (1965)⁽⁶⁾ *"en general, el número de formas conocidas para un compuesto dado, es proporcional al tiempo y dinero gastado en la investigación sobre aquel compuesto"* *"Todos los compuestos comunes (y elementos) muestran polimorfismo"*. Y en palabras de Buerger y Bloom (1937)⁽⁷⁾ *"el polimorfismo es una propiedad inherente del estado sólido y sólo se presenta bajo condiciones especiales"*. En 1951 Findlay señaló en su libro que *"el polimorfismo: ... es ahora reconocido como un hecho muy frecuente en verdad"*⁽⁸⁾. De tal manera que, este Despacho no comparte la opinión del señor solicitante en lo referente a la existencia de una altura inventiva en torno a las formas polimórficas A, B y E aquí reclamadas.

Señala la solicitante que:

"En cuanto hace a la composición química, algunas de las formas cristalinas de la lenalidomida descritas en la presente solicitud contienen solvente (pej., agua) en el entramado cristalino. Por ejemplo, la Forma B de la lenalidomida es un hemihidrato y la Forma E de la lenalidomida es un dihidrato. El hemihidrato de la lenalidomida de las reivindicaciones en cuestión comprende cerca de 0,5 equivalentes molares de agua en forma de complejo en la estructura cristalina por mol de la lenalidomida. La fórmula empírica del hemihidrato, por tanto, puede ser descrita como C₁₃H₁₃N₃O₃ (0,5 H₂O). De manera parecida, el dihidrato de la lenalidomida de las reivindicaciones en cuestión comprende cerca de dos equivalentes molares de agua en forma de complejo en la estructura cristalina por mol de la lenalidomida. Por tal razón, la fórmula empírica del dihidrato cristalino reivindicado puede ser descrita como C₁₃H₁₃N₃O₃ (2 H₂O). Estas fórmulas empíricas no son descritas o sugeridas por ninguna de las referencias citadas. La persona medianamente versada en la técnica habría predicho que la lenalidomida

(6) McCrone WC (1965) In: Fox D, Labes MM, Weissenberg A (eds) Polymorphism in physics and chemistry of the organic solid state, vol 2. Interscience, New York, pp 725 a 727.

(7) Buerger MJ, Bloom MC (1937) Z Kristallogr 96:182-200

(8) Findlay AF (1951) The phase rule and its applications, 9th edn: Dover, New York, pp 7-16.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 03327
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-23144

puede existir como un hemihidrato cristalino o un dihidrato cristalino. Por esta razón adicional, las formas cristalinas reivindicadas no son obvias.

Una persona medianamente versada en el estado de la técnica no podría haber obtenido fácilmente las formas cristalinas de la lenalidomida de las reivindicaciones en cuestión. La aseveración en el Oficio de la SIC de que el proceso para obtener las formas cristalinas reivindicadas de la lenalidomida es "habitual" carece enteramente de respaldo y contraría al estado de la técnica vigente en el momento en que la presente solicitud fue radicada."

Se le aclara a la solicitante que, teniendo en cuenta la información reportada en la descripción en los folios 39 a 41 relacionada con la obtención de las forma B y E de la lenalidomida y los argumentos presentados por el Profesor William Jones en las páginas 5-6 de los folios 267 a 268, se observa para la obtención de dichas formas cristalinas se utiliza como solvente agua. Para la persona medianamente versada en la materia, es de su conocimiento que en el caso de cristales obtenidos de una solución, el solvente puede quedar incluido en una relación fija de moléculas de solvente estado cristalino (sólido) que se denominan solvatos o hidratos cuando se utiliza agua como solvente. (Documento Remington Farmacia, 19 Edición, Editorial Panamericana tomo I, pág. 235, Cap. 13. Estructura molecular, propiedades y estados de la materia. Solvatos e hidratos 1995, Fl. 406). Por lo tanto, la inclusión de agua dentro de la estructura cristalina de las formas cristalinas B y E, no se considera como algo sorprendente o inesperado, ni tampoco su variabilidad en la relación molar (la forma B con 0.5 moléculas de agua y la forma E con 2 moléculas de agua), porque en este caso las condiciones ambientales a las que son sometidas estas formas cristalinas en su obtención, son diferentes.

Esto corrobora aún más lo que se ha discutido a lo largo del trámite, en cuanto a que cualquier variación en una condición del entorno de un compuesto tipo orgánico tal como la lenalidomida (por ejemplo temperatura, agitación, etc.) da origen a una nueva forma cristalina, tal como se ha establecido en el documento D2 (Fl. 164A, columna de la derecha).

Por lo tanto, este Despacho ratifica que la obtención de polimorfos para cualquier compuesto tipo orgánico (aplicable para la lenalidomida) se da con bastante frecuencia, siendo una práctica habitual como se establece enfáticamente en la anterioridad D2 (Fl. 163, columna de la derecha), además existen diversas razones por las cuales el formulador debe hacer estudios rutinarios con el propósito de encontrar los polimorfos de fármacos que sean de gran importancia para la industria farmacéutica, porque las diversas formas polimórficas encontradas para un principio activo (aplicable a la lenalidomida), suelen presentar comportamientos físico-químicos diferentes en propiedades de interés en las formulaciones farmacéuticas como, por ejemplo, la densidad, la dureza, su tendencia

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 03327
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-23144

higroscópica, la velocidad de solubilización, la estabilidad térmica o su comportamiento en suspensión, hecho que el formulador o diseñador del producto debe conocer y para lo cual debió haber realizado las respectivas pruebas rutinarias, tal como se puede observar en los folios 163 a 166A (ensayos para cristalización de una forma metaestable, técnicas de caracterización y pruebas para determinar las diferencias de energía libre que permiten al preformulador escoger la forma polimórfica adecuada).

De acuerdo con lo expuesto, una persona medianamente versada en la materia debe conocer ampliamente las consideraciones teóricas y muchas aplicaciones análogas publicadas en el acervo tecnológico, para que mediante las pruebas rutinarias de solubilización-recristalización ⁽⁹⁾ pueda obtener las diferentes conformaciones cristalinas probadas mediante las técnicas experimentales de difracción de rayos X, que determinan la ordenación estructural espacial del empaquetamiento molecular (Fl. 164 a 164A, del documento D2).

Ahora bien, un técnico medio en la materia conoce que para la obtención de polimorfos se debe tener en cuenta los siguientes parámetros: i) Manipulación adecuada de los índices de cristalización; u) naturaleza del disolvente; iii) temperatura; iv) velocidad de enfriamiento; y) agitación; vi) cantidad de disolvente usado; vii) pureza del disolvente. ⁽¹⁰⁾

Es bien sabido que se debe controlar incuestionablemente cada uno de estos parámetros, porque de lo contrario puede resultar muy difícil producir un único polimorfo de forma selectiva ya que las energías libres de los cristalinas varían muy poco entre polimorfos (Fl. 164A, columna de la derecha a Fl. 166A columna de la izquierda). Por esta misma razón, un polimorfo puede convertirse en otro en determinadas circunstancias, como por ejemplo en el proceso de granulación o de tableteo, donde se debe aplicar energía, entonces se alteran las condiciones termodinámicas en las cuales ese cristal era estable.

Así las cosas, si el técnico medio versado en la materia correspondiente encuentra que al 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)piperidin-2,6-diona (lenalidomida) se requiere mejorar alguna de sus propiedades mecánicas, o velocidad de disolución, higroscopicidad etc., obviamente la formulará como uno de los polimorfos o pseudopolimorfos o solvatos, ya que así lo enseña el acervo tecnológico en el campo farmacéutico.

(9) Helman José, Farmacotécnica teórica y práctica. Tomo IV. Editorial Continental, Tercera impresión, México, Noviembre de 1982. Capítulo 30 Cristalización Pág. 1103 a 1143.

(10) Helman José, Farmacotécnica teórica y práctica. Tomo IV. Editorial Continental, Tercera impresión, México, Noviembre de 1982. Capítulo 30 Cristalización Pág. 1103 a 1143.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 03327
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-23144

En la presente solicitud no se observa el carácter inesperado de la invención, como tampoco se observa la superación de las dificultades técnicas reales, o la solución original al problema de obtener polimorfos, pseudopolimorfo o solvatos de una molécula orgánica del estado de la técnica, por el contrario, se ha visto que se requiere hacer análisis rutinarios a los principios activos (como la lenalidomida) para encontrar sus polimorfos o pseudopolimorfos.

Es por ello que para una persona normalmente versada en la materia, es evidente que mediante trabajos rutinarios de laboratorio el procedimiento de solubilización-recristalización, controlando los parámetros termodinámicos de las pruebas, se puedan encontrar las diferentes configuraciones en forma cristalina de los compuestos químicos ensayados, esto es, obtener un sólido cristalino polimórfico, o pseudopolimórfico o un solvato por un procedimiento, consistente en disolver el soluto en un solvente apropiado, de acuerdo a la naturaleza del compuesto, calentar y/o concentrar hasta saturación, enfriar, dejar cristalizar, filtrar y secar, controlando los parámetros que son críticos en cualquier cristalización y posteriormente a los cristales obtenidos hacerle los respectivos difractogramas de rayos X para su respectiva caracterización.

Por lo tanto, la presente invención no goza de nivel inventivo, como quiera que un experto medio en el arte solo necesitaría de la simple aplicación de los conocimientos técnicos dados a conocer en las anterioridades D1 y D2, para llegar a la obtención de las formas cristalinas A,B y E de lenalidomida reivindicadas.

Señala a continuación la solicitante que: *"La experimentación sobre la química del estado sólido de un compuesto farmacéutico puede ser bastante difícil e impredecible. Con base únicamente en el conocimiento de la estructura química de una molécula farmacéutica, suele ser imposible predecir si la molécula va a formar, p.ej., un aceite, un sólido amorfo, un sólido cristalino, o una mezcla de los anteriores. En teoría, un compuesto puede existir en formas no cristalinas, una forma cristalina, o múltiple formas cristalinas. Como lo explica el Profesor Jones, quien es un experto en el campo de la química farmacéutica del estado sólido, la cantidad de experimentación requerida para verificar y entender la formación de las formas cristalinas de la lenalidomida es sustancial y extensa y el proceso dista de ser habitual. Ver la Declaración del Profesor Jones en las páginas 4 y 6 — 7."*

De acuerdo a la argumentación presentada por el solicitante la cual se basa en la declaración de profesor Jones de las páginas 4 y 6-7 de los folios 266 y 268 a 269 se aclara que, si bien es cierto que la cantidad de experimentación requerida para verificar y entender la formación de las formas cristalinas de un compuesto puede ser sustancial y extensa, ello no implica que tenga nivel inventivo, puesto que además de ser algo rutinario, la generación de un nuevo ordenamiento en el estado cristalino no se genera por la

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 03327,
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-23144

habilidad del investigador para inducir las características del estado sólido de la molécula, debido a que el polimorfismo es una propiedad *"inherente"* de las moléculas, es la *"capacidad que presenta un compuesto"* para cristalizar en más de un sistema cristalino.

Por otra parte, en el documento D2 se divulga que una vez que el preformulador establece que la molécula presenta formas cristalinas diferentes (polimorfismo) existen procedimientos con los cuales el preformulador puede prepararlas en cantidades más grandes y en donde lo que se hace es "establecer" las condiciones en que se pueden producir cada una de ellas (Fl. 164A, columna de la derecha). Este Despacho reconoce que el establecimiento de dichas condiciones puede ser dispendioso y extenso por lo que requiere una rigurosa atención de los detalles referentes a las condiciones de preparación, lo que asegura la reproducibilidad del método para la preparación de cierta forma específica; sin embargo, la especificación y control de factores como el solvente y su pureza, el grado de agitación de la solución, la temperatura, la saturación la solución, la tasa de enfriamiento necesaria, los métodos de aislamiento entre otras, resultan ser destrezas básicas para cualquier persona con formación en química. ⁽¹¹⁾

Agrega mas adelante:

"Además, las formas cristalinas de la lenalidomida de las reivindicaciones en cuestión poseen propiedades superiores, como, p.ej., estabilidad física y vida útil prolongadas, lo cual no podría haber sido predicho por una persona medianamente versada en la técnica. Sirvanse anotar que el estado de la técnica no enseña o sugiere estas propiedades beneficiosas de las formas cristalinas de la lenalidomida citadas como parte de las reivindicaciones en cuestión, incluidas estabilidad térmica, ausencia de higroscopicidad, solubilidad, disolución, estabilidad física y estabilidad mecánica a largo plazo, todas las cuales pueden afectar la idoneidad de una forma cristalina en particular para usarla como un material farmacéutico. Ver la Declaración del Profesor Jones en las páginas 10 — 13. Algunas de las superiores propiedades de las formas cristalinas reivindicadas de la lenalidomida se resumen a continuación.

i. [...] La estabilidad térmica suele ser reconocida como una importante propiedad para el desarrollo exitoso de un compuesto farmacéutico. El hecho de que las Formas A, B y E son térmicamente estables ilustra un aspecto clave del nivel inventivo asociado con las presentes reivindicaciones

II.[...] La ausencia de higroscopicidad es una propiedad beneficiosa importante para el desarrollo exitoso de un producto farmacéutico, que puede ser crítica, p.ej., para la formulación, el procesamiento y las consideraciones de almacenamiento para un material farmacéutico. El hecho de que las Formas A, B y E sean no higroscópicas ilustra un aspecto clave del nivel inventivo asociado con las presentes reivindicaciones.

(11) Helman José, Farmacotecnia teórica y práctica. Tomo IV. Editorial Continental. Tercera impresión. México, Noviembre de 1982. Capítulo 30 Cristalización pág 1103 a 1143.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 03327

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-23144

iii. [...] La biodisponibilidad, por su parte, es un factor clave en la eficacia terapéutica de una forma sólida de un compuesto farmacéutico. Los datos de una tasa beneficiosa de solubilidad y disolución de las Formas A, B y E ilustran un aspecto clave del nivel inventivo asociado con las presentes reivindicaciones.

iv. [...] La estabilidad física beneficiosa a largo plazo es un factor importante para el almacenamiento y la vida útil de una forma sólida de un compuesto farmacéutico. Los datos beneficiosos de estabilidad física a largo plazo de las Formas A, B y E ilustran un aspecto clave del nivel inventivo asociado con las presentes reivindicaciones.

v. [...] La estabilidad mecánica beneficiosa revelada para las Formas A y B indica la idoneidad para las condiciones típicas de procesamiento que se encuentran en operaciones de desarrollo farmacéutico. El hecho de que las Formas A y B tengan estabilidad mecánica beneficiosa ilustra un aspecto del nivel inventivo asociado con las presentes reivindicaciones."

Teniendo en cuenta la declaración del Profesor Jones sobre las propiedades superiores de las formas cristalinas reivindicadas en las páginas 10-13, folios 272 a 275, se aclara nuevamente a la solicitante que las propiedades relacionadas con la estabilidad térmica, ausencia de higroscopicidad, solubilidad, disolución, estabilidad física y estabilidad mecánica a largo plazo) no son sorprendentes, ni inesperadas para la persona medianamente versada en la materia; si bien es cierto que el documento D1 no insinúa ni sugiere la presencia de otras formas cristalinas de la lenalidomida, es obvio para un experto medio con conocimientos en el arte (evidenciados en el libro de texto citado D2, Farmacia de Remington), que una vez se ha determinado que un compuesto presenta polimorfismo, se procede a preparar las diferentes formas cristalinas por métodos convencionales (Fl. 164A, columna de la derecha), a caracterizarlas por técnicas conocidas (patrón de difracción de rayos X, calorimetría, etc. Fls. 164 y 164A) y por último determinar las características de cada forma cristalina (como por ejemplo la estabilidad térmica, ausencia de higroscopicidad, solubilidad, disolución, estabilidad física y estabilidad mecánica a largo plazo, (Fl. 163, ambas columnas), lo que constituye el resultado normal obtenido de pruebas habituales por ensayo y error.

El trabajo realizado en la presente solicitud hace parte de los estudios rutinarios dentro de la formulación de productos farmacéuticos (con el fin de garantizar que una preparación medicamentosa tenga un comportamiento reproducible y aceptable, Fl. 166A del documento D2, columna de la izquierda), que contrario a lo que manifiesta el solicitante, por ningún motivo otorga nivel inventivo a la invención en estudio.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 03327
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-23144

Además la argumentación presentada por el Profesor Jones tampoco permite comprobar la solución al problema técnico objetivo planteado en la solicitud porque simplemente describe las posibles ventajas de las formas cristalinas A, B y E de la lenalidomida (relacionadas con la velocidad de disolución (biodisponibilidad), estabilidad térmica y mecánica, higroscopicidad y solubilidad) pero no se demuestran, porque no se realiza una comparación técnica de las formas cristalinas que se reclaman en la solicitud, con respecto a la forma sólida de la lenalidomida ya conocida en el estado de la técnica, particularmente en la anterioridad D1.

Finalmente señala: *"En resumen, las formas cristalinas reivindicadas poseen propiedades beneficiosas e inesperadas, las cuales no habrían sido predichas por una persona medianamente versada en la técnica. Por esta razón adicional, las formas cristalinas de la lenalidomida tienen nivel inventivo y representan un avance tecnológico significativo. Según esto, el objeto aquí reivindicado es inventivo por esta razón adicional."*

Sobre el particular es oportuno precisar que, tal como se ha demostrado en los puntos anteriores, los documentos citados como referencia por este Despacho son válidos para desvirtuar el nivel inventivo de la solicitud en estudio, en razón a que la lenalidomida ya era conocida en el documento D1. Por su parte, el desarrollo de polimorfos de un compuesto orgánico mediante técnicas de preparación conocidas, es una labor rutinaria que se despliega en el ámbito farmacéutico como lo enseña el documento D2, con el fin mejorar o variar su desempeño (diferentes propiedades fisicoquímicas). Por lo tanto, es válido aseverar que el objeto reivindicado es obvio y la solución al problema técnico planteado se deriva de manera evidente del estado de la técnica.

Así las cosas, las formas cristalinas de lenalidomida A, B y E, son obvias para una persona medianamente versada en la materia, de tal manera que no cumplen con el nivel inventivo requerido por el artículo 18 de la Decisión 486.

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 "FORMAS POLIMÓRFICAS DE 3-(4-AMINO-1-OXO-1,3 DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA".

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 03327

Por la cual se deniega una patente de invención

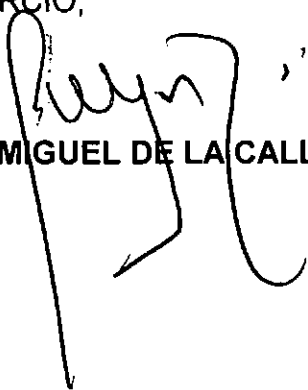
Rad. PCT/06-23144

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución al doctor Luis Felipe Castillo Gibsone, en su calidad de apoderado de Celgene Corporation, o a quien haga sus veces, 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 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los **31** ENE. 2012

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


JOSÉ MIGUEL DE LA CALLE RESTREPO

Doctor

LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONE

Carrera 13 N° 37 – 43, Piso 12.

Bogotá D.C.

Elaboró: Carlos Daniel Lemus 
Revisó: Doris Elena Polo C.
Revisó: José Luis Salazar López
Aprobó: José Luis Londoño F. 