IndustjComercio . PrOSIA&I
S U P E R I N T E N D E N C I A AVlSOibENTlFlAClON

CORREO CERTIFICADO

Radlçaclon: 6-23144- -10.0 Fecha: 2012.02-02 07:36:33
TrâMlto: 11 PATENTEIY)I
vento: 379 FA$ENACIONALII
Actuaclón: 433 COMUNICACTOADM
Dastinatarlo: LU%S FEUPE CASTILLO GIBSONE Folios I

Senor (a) (es) /

LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONE / CARRERA 13 NO. 37-43 PISO 12
BOGOTA D.C.

Referenda RESOLUCION: 3327.
Fecha: 31/01/2012
Expedierite: 6-23144
TrÆmite: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y H
Evento: 379 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO II
Actuación: 432 COMUNICACION ACTO ADMINISTRATIVO

Comedidamente le solicito presentarse a este Despacho ubicado en la Carrera 13 No. 27 - 00 Piso Tercero (3), de la ciudad de Bogota D.C., dentro del tŒrmirio de cinco (5) dIas hÆbilescontados a partir del envIo de la presente citación, en horario de 8:00 a.m. a 4:30 p.m. jornada continua, con el fin de notificarle personalmente el contenido de la resoluciOn de la referenda profenda dentro del expediente tramitado con el nümero de radicación citado en el asunto.

De no hacerse presente en el tØrmino indicado anteriormŁnte,la providencia en mención se notificarÆ por edicto, el cual se fijarÆ por el tØrmino dediez (10) dias en el Centro de Documentación e lnformación.

Para su comodidad el texto completo de la resoluciOn se encontrarÆ disponible en lapÆgina web de la Entidad desde el dia habit siguierite al de su notificaciOn, la cual podrÆ ser consultada desde un computador con acceso a Internet, en el pagina www.sic.gov.co, con et nümero de resotución a travØs de la opción trØmites y servicios - de carÆcter general transversal - consutta actos administrativos y providencias.

En caso de que se haya notificado, haga caso omiso de ºste aviso.

Secretarla General

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA V COMERCIO

Al contester favor indique el nUmero do
radicción consignado an el sticker

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 3, 5, Ty 10 PBX: 5870000 Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 26-55 mt. 2 Tel 5880070
Call Center 5920400. Linea 018000-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: lnfo@sic.gov.co
Bogota D.C. Colombia

fl
Inkiustria y Cornercio
SUPERI -NTENDENCIA

REPÜBLICA DE COLOMBIA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION No 10 33 2 1.
Por Ia cual se deniega una patonte do invención

Rad. PCT/06-23144

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTI1A Y COMERCIO en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en el articulo 3, numeral 26, del Decreto 4886 Ide 2011, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado ante esta Superintendencia el 08 de marzo de 2006 con el No 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 invenciôn titulada "FORMAS POLIMORFICAS 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 articulo 39 de la Decision 486 de la ComisiOn de la Comunidad Andina, en concordancia con el Tratado de CooperaciOn en materia de patentes (PCI), el reglamento y la Circular Unica de la Superintendencia de lndustria y Comercio, se orden6 publicar el extracto sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que reallzado el examen de patentabilidadse encontrO que la invenciôn no es patentable. En consecuencia, con fundamento en lodispuesto en el articulo 45 de la DecisiOn 486 de la ComisiOn de la Comunidad Andina, se requiiió a la solicitante mediante Oficio No 12185, notificado el 30 de octubre de 2009y Oficlo 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 articulo 18 de la DecisiOn 486 anteriormente mencionada.

CUARTO: Que la solicitante, mediante escritos radicados el 20 de enero de 2010 y30 de mayo de 2011, atendiO de forma oportuna el requerimiento efectuado a Ia solicitud y presentO aclaraciones. Asi mismo, con el escrito del 30 de mayo la solicitante presentO nuevo capitulo reivindicatorio (Fls.261 y 262), el cual se ajustO a las prescripciones establecidas en el articulo 34 de la Decision 486.

QUINTO: Que segün lo dispuesto en el articulQ 14 de Ja Decision 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina se otorgarÆnpatentes"(..) para las invenciones, sean do producto o do procedimiento, en todos los campos qe la tecnologla, siempre quo sean nuevas, tengan fivel inventivo y sean susceptibles de aplicaciOn industrial".

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

Pagina I de 20 0

Sede Centro: Carrara 13 No. 27-00 Pisos 3, 4, 5y 10.
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 27-55, mt. 2.
Conmutadores: 5870000 y 5880234
Fax: 5870284. Linea 0180000-910165
Web: www.sic.pov.co e-mail: lnfoEsic.ov.co Bogota D.C. - Colombia

J

44,

o

O3
jjr ’11Q -.

J33

ku. Jh O
4

ac;’4O
TO

T k re -t-A b
4-

Luq

9 I

on eb a
J3

b k AA

Cffi 3t

. S

10 o rp C) OThfl,J ir kab 5t
q-

- S -S -.

- SSSS-S S

- S--S
- S - S -

Industria y Comercio
$UPRI.NTEN DEN CIA Lk

REPUBLICA DE COLOMBIA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÔN N° 103327
PoT la cual se deniega una patent, de invencil5n

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 tØcnico que resuelve la invenciOn.

El problema tØcnico que resuelve la invenciôn coniste en la necesidad de formas cristalinas de la lenalidomida, que exhiban caracteiIsticas fisicas benØficas para la formulaciOn, manufactura, almaÔenamiento o de uso, en cuanto a la solubilidad, estabilidad y biodisponibilidad entre otras.

6.1.2. Soluciôn al problematØcnico.

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

6.2 Determinación del estado de la tØcnica.

6.2.1. Fecha determinante para el anÆlisiscomparativo.

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 Ia solicitud US 60/499,723. La fecha de prioridad fue tenida en cuenta para el examen de patentabilidad, segün obra a folio 408 del expediente en estudlo.

6.2.2. Documentos del estado de;Ia tØcnica.

Consultadas las fuentes de informaciôn 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 Titulo Fecha de publlcaciôn

Dl us 6281230 ’lsoindolines, method of use, and 28-08-2001 pharmaceutical compositions’
Pgina 2 de 20 Sede Centro: Carrara 13 No. 27-00 Pisos 3, 4, 5y 10.
Sede CAN: Av. Carrara 50 No. 27-55, mt. 2.
Cpnmutadores: 5870000 y 5880234
Fax: 5870284. Linea 0180000-910165
Web: www.slc.gov.co e-mail: infosic.pov.co
Bogota D.C. - Colombia

ft
industria y Coniercio
SUPERI:NTEN DEN CIA ’1

REPOBLICA DE COLOMBIA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION N° 10 312-7A
Por la cual se deniega una patente do invención

Rad. PCT/06-23144

Farmacia Practica
Remington. Vol. 2.17a
Edición. Edit. MØdica

D2 Panamericana. CapItulo ’76.Preformulación Polimorfismo’ 1987 VIII Preparados

FarmacØuticos su
elaboraciOn (paginas
1912-1920)

6.2.3 lnformaciOn derivada de los antecedentes

El documento Dl (folios 158 a 1.59 y 240 a 241) enseæael compuesto lenalidomida (tambiØn Ilamada I-oxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-iI)-4-aminoisoindolina) la cual Se obtiene por hidrogenacion catalitica ’del compuesto I-oxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-iI)-4-nitroisoindolina (Fl. 241, Columna 9, lineas 20-21 y 25-26)

Porsu parte el antecedente D2 (FIs. 160 a 166) enseæael estudio del polimorfismo como una tarea rutinaria dentro del campo farmacØutico en la preformulación de preparados farmacØuticos y que la variedad de formas cristalinas de un compuesto permiten variar propiedades como la solubilidad, estabilidad, velocidad de disoluciôn entre otras.

6.3. Nivel inventivo.

Segün lo dispuesto en el articulo 1 do la DecisiOn 486,se considerarÆquo una invención tione fivel inventivo, si para una persona del oficio normalmonto versada en la materia tØcnica correspondiente, esa invención no hubiese rosultado obvia ni so hubjose derivado de manera evidente del estado dŁla tØcnica"

El estado de la tØcnica, al tenor.de lo dispuesto en el artIculo 16 de la misma Decision, comprende "todo lo quo haya sido accesible alpüblico,poruna descripciOn escrita u oral, utillzaciOn, comerciallzación o cua/quier otro medio antes do Ia fecha de prosontaciOn do 11 la soilcitud do patente o, en su ceso, do la prioridad reconocida".

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

"Como segundo roquisitQ, adicional a! do Ia novedad, so exige quo ía invenciOn
tenga nivel inventivo, esto Os, quo implique un salto cualitatvo en relaciOn con la
tØcnica oxistente. Este roquerimiento es desarrollado pore! artIculo 4 de ía DecisiOn
344 quo presupono e!requisito de nivel inventivo a!estab!ocerquo/a invenciOn goza
do dicho fivel al no derivardo manera evidento do/ estado do ía tØcnica, niresultar

Pagina 3 do 20 8ede Centro: Carrara 13 No. 27-00 Plsos 3, 4, 5y 10. Sede CAN: Av. Carrara 50 No. 27-55, mt. 2.

) Conmutadores: 5870000 y 5880234
Fax: 5870284. Llnea 0180000-910165
Web: www.slc.aov.co e-mail: lnfotWsic.gov.co
Bogota D.C. - Colombia

industria y Comercio
S U P E R I ’N T E N D E N C IA

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIôN No 1 a

’

. . ’#i.jj Por Ia cual so deniega una patent& do inveflcicfn

Rad. PCT/06-23144

obvia Para una persona entendida o versada an la materia.

Este requisito ofrece a/ examinador Ia posibilidaI do determinar si con los conocimientos tØcnicos que existlan al momento de Ia invonciOn, se hubiosopodido ilegar de manera evidente a la misma, 0 Si el resultado hubiose sido obvio Para un exporto modio en Ia materia do quo se trate, es decir, Para una persona del oficio y nonnalmente versada en la materia tØcnica correspondiente.

Con rospecto a Jo anterior, el Tribunal do Justicia do Ia Comunidad Andina ha manifestado Jo siguiente:

’Con el requisito del nivel inventivo, Jo quo se pretende es dotar al examinador tØcnico do un olemonto quo Jo pormita afirmar o no si a ía invonción objoto de estudlo no so habria podido ilegar a partir do los conocimientos tØcnicos quo existlan on eso momento dentro del estado de ía tØcnica...’. [9]

En este orden de ideas, se puode concluirque una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un oxperto medio en el asunto dp que se trato, se nocesita aigo mÆs que Ia simple apllcaciOn dolos conocimientos tØcnicos en ía materia Para iegar a ella, es decir, que do conformidad con el estado do Ia tØcnica el invento no es consecuencia Clara y directa do dicho estado.

Este Tribunal, al respecto, manifiesta quo ’Tal y como Jo estableco GOmoz Sogade
(...) el inventordebe reunirlQs mØritos quo Jo permitan atribuirse una patente, solo si
Ia invenciOn fruto de su invostigaciOn y desarrollo creativo constituyo ’un salto
cualitativo en ía elaboración de ía rogla tOcnica actividad inteloctual minima que Jo
pormitirÆ quesu invenciOn nosoa evidente (no obvià) del estado de Ia tØcnica. Es
decir, que con el requisito del nivel inventivo, /0 que so protendo es dotar a!
L. examinador tØcnico do un elomento quo le pormita afirmar o no si a Ia invonciOn objeto de estudio no so habria podido 110gar a partir do los conocimientos tØcnicos
quo existlan on ese momento dontro dol estado de Ia tØcnica (...) (1 1j"1

Es pertinente aclarar, que para el presente anÆlisisde patentabilidad el tØrmino: 3-(4-amino-I-oxo-I,3-dihidro-isoindol-2-iI)piperidin-2,6-diona hace referencia a la lenalidomida.

La reivindicaciôn I dice: "3-(4-a’mino-1 -oxo-I,3-dihidro-isoindol-2-iI)piperidin-2,6-diona cristalina que tiene un patron de difracciOn de rayos X en polvo que comprende picos aproximadamente a 8,14,5, y 16 grados 20".

La reivindicaciOn 7 dice "La 3-(4amino-I-oxo-1,3-dihdro-isoindoI-2-iI)piperidin-2,6-diona cristalina que tiene un patrOn dedifracciOn de rayos X en polvo que comprende picos

I PROCESO 110 -IP- 2009

Pagina4de2o ede Centro: Carrara 13 No. 27-00 Plsos 3, 4, 5y 10. Sede CAN: Av. Carrara 50 No. 27-55, mt. 2.
Conmutadores: 5870000 y 5880234
Fax 5870284. Linea 0180000-910165
Web: www.sic.pov.co e-mail: Info,asIc.aov.co
Bogota D.C. - Colombia

Industria y Comercio
s P E R I N T E N DE NC IA

REPIJBLICA DE COLOMBIA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION N°.10 3 3 2 1
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-23144

aproximadamente a 16,22 y27 grados 26".

La reivindicaciôn 15 dice ULa 3-(4-amino-1 -oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-iI)piperidin-2,6-diona cristalina que tiene un patron de difracciOn de rayos X en polvo que comprende picos aproximadamente a 20,24,5 y29 grados 20".

Para la presente tabla comparativa, lareivindicaciOn I corresponde a la forma cristalina A de la lenalidomida, la reivindicaciôn 7 a la forma cristalina B de la lenalidomida y la reivindicaciOn 15 a la forma cristalina E de la lenalidomida.

SOLICITUD Dl D2

Forma cristalina A de la Ensefla que el fenOmeno de
lenalidomida Revela el compuesto polimorlismo (formas cristalinas) es
lenalidomida como un sOlido. la capacidad de cualquier elemento

Forma cristalina B de la o compuesto para cristalizar en mÆs lenalidomida No Be enseflan formas de un sistema cristalino es un
cristalina de este compuesto trabajo habitual en el campo de
Forma cristalina E de la preformulaciOn farmacØutico.
lenalidomida

La forma cristalina A tiene un
patron de difracciOn de rayos
X en polvo que comprende
picos aproximadamente a Enseæaque la caracterizaciOn de
8,14,5, 16 grados 28 formas cristalinas para un mismo
compuesto por medio del patrOn de La forma cristalina B tiene un
patron de difracciOn de rayos No Be especifica. difracciOn de rayos X es un mØtodo
X en polvo que comprende convencional
picos aproximadamente a
16,22 y27grados28
La forma cristalina E tiene un
patron de difracciOn de rayos X
en polvo que comprende picos
aproximadamente a 20,24,5
29 grados 28U

De otro lado, el anÆlisis denivel içwentivo del product9 reclamado se realizO mediante la aproximaciOn problema-solución en polimorfos (Pateting Polymorphs at the European Patente Office)2 posicion adoptaca por la Superintendencia de Industria y Comercio para efectos del anÆlisis dela patentabilidad de las formas polimOrficas.

2 hftp://www.pcb.ub.edu/centredepaten /Ddf/cursos/dillunsCP/papathoma Dolymorohs.pdf

Pagina 5 de 20 Bede Centro: Carrara 13 No. 27-00 Pisos 3, 4, 5 y 10.
Bede CAN: Av. Carrara 50 No. 27-55. mt. 2.
Conmutadores: 5870000 y 5880234
Fax 5870284. Linea 0180000-910165
Web: www.slc.aov.co e-mail: infotsic.aov.co
Bogota D.C. - Colombia

Industria y Coniercio
S U P E R I N T E N D E N C I A

REPUBLICA DE COLOMBIA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION No 33 27,
Porla cual se deniega una patente do invención

Rad. PCT/06-23144

Al respecto la Dra. Papathoma ha seæaladoque parà analizar la patentabilidad de un polimorfo se debe:
1. Determinar el arte previo mÆs cercano.
2. Determinar la(s) difØrencia (s) tØcnica(s) de la invenciOn con respecto al
estado del estado de la tØcnica mÆscercÆno.
3. Determinar del efecto tØcnico obtenido por las diferencias tØcnicas de la
invención con respecto al estado de la tØcnica mÆs cercano.
4. Establecer el problema tØcnico objetivo a solucionar con base al estado de la
tØcnica mÆs cercano.
5. Comprobar que el problema tØcnico objetivo de la solicitud fue solucionado.
6. Establecer el problema tØcnico objetivo asolucionar con base al estado de la
tØcnica mÆs cercano.

Segün 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. Ast mismo, se ha definido que para determinar el problema tØcnico se debe usar el criterio objetivo, basÆndose en lo que realmente estÆ indicado en lasolicitud y teniendo en cuenta el arte previo mÆs cercano.

Ahora bien, segün la doctora Papathoma, en el caso de polimorfo, se ha determinado que los problemas tØcnicos mÆscomunes son: (i) Obtenerbuna forma fisica alternativa de un compuesto conocido y que logre el mismo efecto tecnico u (ii) obtener una forma alternativa de un compuesto conocido y que proporcione una propiedad mejorada o diferente (ej, biodisponibilidad, esabilidad, solubilidad etc.).
De igual manera, seæala que es conocido que: (i) Los polimorfos difieren en sus propiedades (ej. Punto de fusion, densidad, reactivada y estabilidad qulmica, rango de solubilidad y disoluciOn, (ii) la investigación sistemÆtica de un compuesto para determinar Si el mismo es propenso al polimorfismo es una rutina en los estudios de preformulaciOn y (iii) cada compuesto tiene diferentes formas polimOrfics y el nUmero de formas conocidas depende del tiempo y dinero invetido en la investigacjón del compuesto.

En este orden de ideas, el nivel inventivo serÆreconocido Si: (i) Se obtiene un efecto inesperado del polimorfo reivindicado sobre eI.arte previo mÆscercano 0 (ii) la prÆctica 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 area Qulmica Pura y 4plicada.

Pagina 6 do 20 §ede Centro: Carrara 13 No. 27-00 Plsos 3, 4, 5y 10. Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 27-55, Irit. 2.
Conmutadores: 5870000 y 5880234
Fax 5870284. Linea 0180000-910165
Web: www.sic.ciov.co e-mail: lnfosic.gov.co
Bogota D.C. - Colombia

ft
IflduStria y Comercio

S:U PE R I N T E N DEN C IA

REPUBLICA DE COLOMBIA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION N° 1 0
Porla cual se deniega una patentŁde invenciOn

Rad. PCT/06-23144

inventivo bajo los criterios ya mencionados:

Aproximaciôn mØtodo problema-soluciôn para polimoijfôs (formas cristalinas).

1. Determinaciôn del estado de la tØcnica mÆscercano.

El documento del estado de IatØcnica mas cercano es DI (Folios 158 a 166 y 240 a 241) porque enseæa la lenalidomida (tambiØh Ilamada 1-oxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-aminoisoindolina) la cual se obtiene por hidrogenaciôn catalltica del compuesto 1-oxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)4-nitroisoindolina). (Folio 241, columna 9, lIneas 20-21 y 25-26).

2. Determinación de las diferencias tØcnicas de la invenciôn con respecto al estado del estado de la tØcnica mÆs cercano.

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

3. Determinaciôn del efØcto tØcnico obtenido por las diferencias tØcnicas de la invenciOn con respecto al estado de la tØcnica mÆs cercano.

Segón la descripciôn de la solicitud, el efecto tØqnico que logra la diferencia es proporcionar diferentes formas cristalinas de la lenalidomida con distintas propiedades fisicoqulmicas tales como velocidad de disoluciOn (relacionada con la biodisponiblidad), estabilidad tØrmica y mecÆnica, higroscopicidad y solubilidad.

4. Establecer el problema tØcnico objetivo a solucionar con base al estado de Ia tØcnica mÆs cercano.

El problema tØcnico objetivo de esta solicitud consiste en cômo obtener diferentes formas cristalinas de la lenalidomida con distintas propiedades fisicoqulmicas tales como velocidad de disoluciôn, (relacionada con la biodisponiblidad), estabilidad tØrmica y mecÆnica, higroscopicidady solubilidad.

5. Comprobar que el problema tØpnico objetivo de la Oicitud fue solucionado.

De acuerdo con la informaciOn suministrada en la desdripciOn de la solicitud, en donde se establecen las caracteristicas de las formas cristalinas’ A, B y E de Ia lenalidomida (Fls. 21 a 24 y29 a 31) y la informaciOn anexada por la solicitante en los folios (255 a 260) se encuentra que:

Pagina 7 do 20 4ede Centro: Carrara 13 No. 27-00 Pisos 3, 4, 5y 10. Sede CAN: Av. Carrara 50 No. 27-55, mt. 2.
3 Conmutadores: 5870000 y5880234
Fax 5870284. Linea 0180000-910165
Web: www.sic.aov.co e-mail: infotSslc.pov.co
Bogota D.C. - Colombia

ff
hidustria y Cornercio
SUPERINTEN DEN CIA

REPUBLICA DE COLOMBIA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION No 0 3 3 27-
Porla cual se doniega una patente do invenciôn

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 higroscopica; a su vez, no sufre transiciones tØrmicas significativas por debajo de los 270°C, Jo que indica que posee estabilidad tØrmica inesperada y beneficiosa para muchos procesos farmacØuticos 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 Jo que suponen un importante indicador de biodisponibilidad relacionado con la eficacia terapØutica de una., forma sólida de un compuesto farmacØutico. TambiØn presenta estabilidad mecÆnica adecuada lo que indica la idoneidad para condiciones de procesamiento como molido y tableteado.

- La forma B es un sôlido cristalino hemihidratado no higroscópico, que se funde
aproximadamente a 267°C y cuando se almacena durante un perlodo de aproximadamente 85 dIas bajo dos condiciones de tension de temperatura /humedad relativa diferentes (temperatura ambiente/0% de RH y 40°C 193%R), la forma B no se convierte en una forma diferente; es la mÆs estabIde las formaspolimOrficas de la lenalidomida, mÆs sin embargo,puede convertirse en la forma E en presencia de agua. La forma B no sufre transiciones tØrmicas significativas por debajo de cerca de 146°C, temperatura a la cual pierde su agua de hidrataciOn y, por Jo tanto, indica que esta posee una estabilidad tØrmica inesperada y beneficiosa para muchos procesos farmacØuticos, como secado, formulaciOn y almacenamiento. La forma B presenta una solubilidad hasta de cerca de 5.8 mg/mL en el medio de disoluciOn seleccionado, una buena estabilidad en el agua y a su vez presenta una tasa de disoluciOn beneficiosa, lo que supone un importante indicador de biodisponibilidad relacionado con la eficacia terapØutica de una forma sOlida de un compuestq farmacØutico. TambiØn presenta estabilidad mecÆnica adecuÆda 10 que indica l idoneidad para condiciones de procesamiento como molido ytableteado.

- Con respecto a la forma E àe la lenalidomida, io es higroscópica y cuando se
almacena durante un perlodo de aproximadamentØ 85 dlas bajo dos condiciones de tensiOn de temperatura /humedad relativa diferentes (temperatura ambiente/0% de RH y 40°C 193%R, la forma E no se convierte en una forma diferente. Cuando es almacenada durante siete Was a temperatura ambiente/0% RH, la forma E puede convertirse a una nueva format la forma H; no sufre$ransiciones tØrmicas significativas por debajo de cerca de 90°C, temperatura a la cUaI pierde agua de hidrataciOn. La ausencia de cualquier evento tØrmico significativo por debajo de cerca de 90°C indica que la forma E posee estabilidad tØrmica inesperada y beneficiosa para muchos procesos farmacØuticos, coma secado, formulaciOn y almacenamiento. La forma B presenta una solubilidad hasta de cerca de 4.7 mg/mL en el medio de disoluciOn seleccionado, una buena estabilidad en el agua y a su vez presenta una tasa de

PÆgina8 de 20 Sede Centro: Carrara 13 No. 27-00 Pisos 3,4, 5 y 10. Sede CAN: Av. Carrara 50 No. 27-55, mt. 2.
Conmutadores: 5870000 y 588023
Fax: 5870284. Linea 0180000-910165

Web: www.sic.gov.co e-mail: infoOsIc.aov.co
Bogota D.C. - Colombia

Industria y Comercio
S P E R I N T E N DEN CIA

REP(JBLICA DE COLOMBIA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÔN N° 1033-27,
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-23144

disoluciôn beneficiosa lo que suponen un importante indicador de biodisponibilidad relacionado con la eficacia terapØutica de una forma sólida de un compuesto farmacØutico.

Tal como se puede observar segün 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 tØcnica no permite comprobar Ia soluciôn al problema tØcnico objetivo planteado en la solicitud, porque no se realiza una comparación tØcnica con respecto a la forma sólid& de la lenalidomida ya conocida especificamente en el documento DI.

De acuerdo con lo anterior se puede concluirque no existe un efecto tØcnico probado, porque no se demuestran las ventajas relacionadas con velocidad de disolución (relacionada con la biodisponibilidad), estabilidad tØrmica y mecÆnica,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 DI citada como referenda.

6. Evaluar si habrIa sido obvio solucionar el problema tØcnico objetivo por la invención reivindicada.

De tal manera que la solución al pobIema tØcnico plan’, teado por la invenciôn reclamada se considera obvia, teniendo en cüenta que la anterioridad 02 divulga que las diferentes formas cristalinas para un mismo compuesto difieren en sus propiedades fisicoquimicas tales como la solubilidad, estabilidad, vetocidad de disoluciôn, higroscopicidad, biodisponibilidad entre otras, y ademÆs es una prÆctica habitual en estudios de preformulaciôn dentro de los cuales se incluyen riguosos trabajos para determinar su presencia en los medicamentos con el fin de evitar su ihØstabilidad 0 falta de efectividad. Dentro de estos estudios, se investiga habituaIment (i) la cantidad de polimorfos que existen, (ii) el grado relativo de etabilidad de los diversos polimorfos, (iii) las gamas de estabilidad tØrmica de cada polimorfo, (iV) solubilidades,(v) mØtodo de preparación de cada forma, (vi) efecto de la micronizaciôn o tableteado e interacción con los componentes de la formulaciôn (Folio 163, pÆgina1913 ambas columnas, y una vez establecido que el compuesto (en este caso aplicable at compuesto lenalidomida) presenta polimorfismo, existen procedimientos con los cuales el preformulador puede preparar las diversas formas en cantidades mÆs grandes para su evaluaciôn adicional y adecuarlas para incorporar en las formas posolOgicas (Fl. 164, pag. 1915).

TambiØn es conocido en el campo tØcnico que los polimorfos son diferentes arreglos

PÆgina 9 de20 Sede Centro: Carrara 13 No. 27-00 Plsos 3, 4. 5 y 10.
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 27-55, mt. 2.
Conmutadores: 5870000 y 5880234
Fax 5670284. Linea 0180000-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: InfoEsic.pov.co
Bogota D.C. - Colombia

fT
Industria y Coinercio
SUPERINTEND EN CIA

REPUBLICA DE COLOMBIA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIôN No! 0 3 3 2 1
Por Ia cual se denioga una patente de invención

Rad. PCT/06-23144

estructurales dentro de un cristal de una misma molØcula o sustancia, por lo tanto, una persona del oficio normalmente vØrsada en Ia materia,conociendo que en el documento Dl ya se divulga una forma sólida de la lenalidomidä, y que en el documento D2 se conoce que el fenómeno de polimortismo se da ampliamente en los medicamentos de uso farmacØutico, esta persona se encontraria motivada a utilizar mØtodos como los revelados en el documento D2 para identificar las formas polimôrficas de la molØcula en cuestiOn, que ademÆspueden ser analizadas por mØtodos de cristalografia conocidos (FIs. 164 a 166A). De tal manera que, no es posible concluir que la identificaciôn de las formas A, B y E cristalinas reclamadas en la actual solicitud envuelvan actividad inventiva, como quiera que la molØcula misma ya era conocida con anterioridad; es decir, la identificaciôn de las formas cristalinas reclamadas y caracterizadas mediante la tØcnica de DRX, no representa un avance tØcnico real y tampoco un salto cualitativo atla regla tØcnica, porque el efecto asociado no fue demostrado en la descripciôn de la solicitud, comoquiera que no se encontrô alguna prueba o ensayo que permitiera detØrminar las ventajas reales de las formas A, B y E cristalinas de enalidomida, con respecto a la forma sôlida de la lenalidomida conocida con antØrioridad que permita probar un efecto realmente inesperado asociado con velocidad de disoluciOn (relacionada con la biodisponiblidad), estabilidad tØrmica y mecÆnica, higroscopicidad y solubilidad.

En consecuencia, una persona del oficio normalmenteversada en la materia encontrarla la sugerencia o motivación suficleAte aplicando los mØtpdos y conocimientos que se tiene sobre el polimorfismo revelados en la anterioridad D2, a la forma sólida de la lenalidomida divulgada en Dl, con el fin de determinar la existencia de las formas A, B y E cristalinas de la lenalidomida tal como las reivindicadas, adicionalmente utilizarla las tØcnicas de cristalizaciôn y recristalizaciôn basadas en la disoluciôn de la molØcula en diferentes solventes, tal como lo establece la bibliografla bÆsicautilizada por el tØcnico medio (4) por lo que resulta obvio diseæar unasecuencia de cnstalizaciôn recristalización en diferentes solventes o estos mismos en diferentes proporciones, con el Ænimo de obtener los polimorfos de interØs, mÆsaUn, si se conoce el fundamento teôrico para la obtenciôn de cristales por diferencias en solubilidad y modificando parÆmetros adicionales como temperatura, velocidad de enframiento, agitaciôn, presiôn y evaporación, con Ia expectativa razonable de encontrar los ordenamientos cristalinos reivindicados.

6.4. Sobre la respuesta de la solicitante.

(4) . Helman Jose. FarmacotØcnua teóilca y prÆctica.Torno IV. Editorial Continental. Tercera impresión. Mexico. Noviembre de 1982. Capltulo 30 Crlstallzaclón Pig. 1103 a 1143.

(2) http:Iwww.chemlcalbook.com.chemICalPrOdUCtPrOPertY_EN_Ce3855432.htm

PÆgina10 de 20 Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Plsos 3, 4, 5 y 10.

Sede CAN: Av. Carrara 50 No. 27-55, mt. 2.
Conmutadores: 5870000 y5880234
Fax: 5870284. Linea 0180000-910165
Web: www.sic.Qov.co e-mail: lnfoslc.aov.co
Bogota D.C. - Colombia

Industria y Coniercio
SUP ERINTEN DE NC IA

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION No 110 I3 21.

Por la cual so doniega una patente de invenciOn

Rad. PCT/06-23144

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

Dice la solicitante que (...JLas reivindicacionespropuestas estÆnrelacionadas, entre otras cosas, con formas cristalinas particulares do ía lonaildomida, p.of., formas cristailnasA, By E y composiciones farmacØuticas quo comprendeii las formas cristailnas. En las reivindicaciones propuestas, ol termino "cerca do" que aparece en las anteriores reivindicaciones 39-42, y quo correspondo a las reiv,ndicaciQnes propuestas 19 22, ha sido eliminado. AdemÆs, lasaæteriores reivindicaciQnes15-22 y27 38 han sido canceladas sin la intenciOn do porjudicarlos derechQs del Solicitante do proseguirel objoto
cancelado en una o mÆssolicitudes divisionales"

Se aclara a la solicitante, que el capItulo reivindicatorio presentado en los folios 179 a 183, es aceptado para estudio por este Despacho porque ho amplia el objeto de la solicitud
inicial.

De otra parte, la solicitante argumenta:

"Con ci propOsito do roforiar los argumontos a favor de la patentabilidad de Ia matoria
aqul reclamada, me permito adjuntar tambiØn una DeclaraciOn del Profesor William
Jones, PhD, do la Universidad de Cambridge, Ia cual se encuentra dobidamonte iegalizada y oficiaimente traducida. El Profesor Jones es Profosordel Departamento de Quimica do la UnWersidad de Cambridge y Os Ufl experto on el campo de la qulmica farmacØutica del estado sólido. En ta! sentido, Ia DeclaraciOn es altamonto rolevante para Ia evaluaciOn de las formas cristalinas de Ia lenalidomida quo so reivindican aqul. La sociedad quo reprosento soilcita’ do manera rospotuosa que Ia Superintondencia do Industria y Comorcio considere Ia Declaración del Profe.sor Jones.

El Oficio do la SIC alega quo ’ef ostudio do polimorfisrpo es una tarea habitual en ci campo do Ia farmacØutica en la proformulación do prepa’racionos farmacØuticas y que /a variedad do formas cristalinas en un compuesto pormite variar las propiodades do solubilidad, estabilidady otras’. f...J El Oficio do Ia SIC sostiene quo ’portanto, resultarla obvio para la persona modianamonte vorsada on la tØcnica diseæar unasocuencia do cristallzaciOn o rocristallzación en diferentos solventes1 o con soiventes en diferentos proporcionos, con el fin do obtoner el polimorfo do intorØs, sobre todo si so conoce el fundamento teOrico do Ia obtehción do cristales por diforoncias do solubilidad y cambiando parametros adicionàles como tomperatuta, velocidad do enfriamiento, agitación, prosión, evaporación, etc., con ci fin de obtener las formas cristalinas
reivindicadas’.

Mi roprosentada no se oncuentra do acuerdo con las antorioros afirmacionos del Examinadorporquo ci ostado do ía tØcnica no enseæa nisugiere formas cristalinas do la lenalidomida, mucho menos las formas cristailnas especIficas citadas como parte do las

Pagina 11 de 20 Sede Centro: Carrara 13 No. 27-00 Plsos 3,4,5 y 10.
Sede CAN: Av. Carrara 50 No. 27-55, mt. 2.
Conmutadores: 5870000 y5880234
Fax 5870284. Linea 0180000-910165

Web: www.sic.qov.co e-mail: Info()-sic.aov.co
Bogota D.C. - Colombia

F

Industria y Comercio
PER!RINTE N DEN CIA

REPUBLICA DE COLOMBIA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION No! 0 U21
Por ía cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/06-23144

reivindicaciones en cuestiOn, p.ej., formas cristailnasA, ffy Ef...J.La mere revelaciOn de una estructura qulmica no sugiereninguna forma cristaiia del compuesto en particular. Porejemplo, el mero conocimientó de Ia estructura qufmiàa de /a’ lenaildomida no sugiere si Ia lenalidomida puede ser precipitada como material cristailno, mucho menos las formas cristalinas especificas citadas como parte de las reivindicaciones en cuestiOn [...jComo Jo explica en detalle el ProfesorJones, debido a ía complefldad molecularde la lenalidomida, en el momento en que se radicó la prsente solicitud, una persona medianamente versada en el estdo de la tØcnica no podria haberpredicho las formas cristalinas de Ia lenalidomida de las reivindicaciones en duestiOn. Verla Declaración del Profesor Jones en las paginas 3-6 y 6 10".

Teniendo en cuenta los argumentos presentados por el solicitante basados en las dectaraciones del profesor William Jones en las pÆginas3-6 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 conocian 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 tØcnica existente, ya que el polimorfismo es una caracteristica inherente a los compuestos, es su capacidad natural para ordenar sus molØculas de un modo muy regular y Sim6trico, dando lugar a diferentes formas cristalinas, por pruebas de ensayo error (variando las condiciones de su entomb (como presion, temperatura, secado, solvente), paa despues por trabajo de rutina, caracterizarlas por mØtodos convencionales tales como difracciôn de rayos X, Infrarrojo, DSC entre otros- y finalmente dØterminarles sus propiedades (distintas propiedades fisicoquimicas tales como velocidad de disolución, estabilidad e higroscopicidad entre otras. (Documento D2, Fl. 163, columna de la izquierda, FIs. 164, columna de laderecha y

164A, columna de la izquierda). i.
Esto indica que aunque la molØcula sea capaz de modificar su hÆbito cristalino en respuesta a un proceso de smntesis y cristalizaciOn o recristalizaciôn, con base en sus propiedades de estado sólido y su naturaleza fisica y qulmica, su comportamiento cristalino no serÆ objeto de inducciôn por proposito particular de un investigador, toda vez que si la naturaleza de la molØcula no Jo permitiera, simplemente no serla posible obtener otra forma cristalina. Ahora, si bien los parÆmetrospueden 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 habrÆde obtener y tampoco Jo puede determinar como resultado de su actividad inventiva, concluyendo que no se puede afirmar que el investigador pueda realizar un diseæocristalogrÆfico or su actividad creativa, toda vez

(5) Helman JosØ. Farmacotecnia teórca y prÆctica.Tomo IV. Ed!toriaI qpntinentai. Tercera impresión. Mexico.

Pagina 12 de 20 Soda Centro: Carrara 13 No. 27-00 Pisos 3, 4, 5y 10.
Soda CAN: Av. Carrera 50 No. 27-55, mt. 2.
Conmutadores: 5870000 y 5880234
Fax: 5870284. Linea 0180000-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info(Ssic.qov.co
Bogota D.C. - Colombia

(I Industria y Comercio

S U P ER IN TEND E NC I A

REPUBLICA DE COLOMBIA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRI Y COMERCIO

RESOLUCION No 103333 2 1
Por la cual so deniega una patente do invenciOæ

Rad. PCT/06-23144

que el resultado de este control de variables dependrÆünica y exclusivamente de la naturaleza de la molØcula.

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 hablan reportado con anterioridad, porque ŒI hecho dehaberlas hallado no implica que hubiera sido el resultado de su incidencia directa al establecer un diseæo detipo matemÆticoy fisico creado y premeditado con el ünico fin de reducir la entropla del estado sOlido de la mencionada sal y conseguir su cristalizaciOn en un ordenamiento especifico, ya que como Io.afirma Mc Crone (1 965) "en general, elnUmoro de formas conocidas para un compuesto dado, es proporcional al tiempo y dinero gastado en la investigaciOn sobre aquel compuesto" "Tod4s los compuestos comunes (y elementos) muestran polimorfismo". Y en palabras de Buerger y Bloom (1937)m "el poilmorfismo es una propiedad inheronte del estado,, sólido y solo so presenta bajo condiciones especiaIes" En 1951 Findlay seæalOen si libro que "elpolimorfismo: "... es ahora reconocido como un hecho:muy frecuente en vØrdad’. De tal manera que, este Despacho no comparte la opinion. del seæorsolicitante en lo referente a la existencia de una altura inventiva en tomb a las formas polimOrficas A,B y E aqul reclamadas.

Seæalala solicitante que:

"En cuanto hace a ía composición qulmica, algunas do las formas cristalinas do la lenalidomida descntas en Ia presente solicitud contlenen solvente (pej., agua) en of entramado cristalino. Por ejemplo, Ia Forma B de ía lenalidomida es un hemihidrato y ía
Forma E de ía lenalidomida es un dihidrato. El hemihidrato de Ia lenalidomida de las reivindicaciones en cuestiOn comprendo cerca do 0,5 equivalentes mo/ares de agua en forma do complejo en Ia estructura cristailna por mol do Ia lenalidomida. La fórmulà empirica del hemihidrato, portanto, puede serdoscrita como C13H13N303 (0,5 H20). De manera parecida, el dihidrato do Ia lenalidomida do las reivindicaciones en cuestiOn comprende cerca do dos oquivaiontes moiares do agua on forma do complejo on la estructura cristalina por mo! do Ia lenalidomida, Por tal razOn, ía formula empirica del dihidrato cristalino reivindicado puede ser descrita comp C13H13N303-(2 H20). Estas fOrmulas empiricas no son descritas o sugeridas pornin1una de las referencias citadas.

La persona medianamente versada en Ia tØcnica habria predicho quo ía lenalidomida 14

(6)McCrone WC (1965) In: Fox 0, Labes MM,Weissemberg A (eds) Polymorphism in physicsand chemistry of the organic solid state, vol 2. Interscience, New York, pp 725 a 727.
(7)Buerger MJ, Bloom MC (1937) Z Kristallogr 96:182T200
(8)Findlay AF (1951) The phase rule and its applications, 9th edri Dover, New York, pp 7-16.

Pagina 13 de 20 Sedo Centro: Carrara 13 No. 27-00 Pisos 3,4, 5 y 10.
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 27-55, mt. 2.
Conmutadores: 5870000 y 588023
Fax: 5870284. Linea 0160000-910165
Web: www.slc.pov.co e-mail: infoOsic.gov.co
Bogota D.C. - Colombia

Industria y Comercio 4’)
S.0 PER INTE N DENC [A

REPIJBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIc3N No.1033 27,
Por Ia cual so deniega una patente do invenciOn

Rad. PCT/06-23144

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

Una persona medianamente vorsada en ci estado de Ia tØcnica no podrIa haberobtenido fad/monte las formas cristalinas do Ia lenalidomida do las reivindicaciones en cuestiOn.
La aseveraciOn en ci OfIda do Ia SIC do que ci proceso para obtener las formas cristalinas reivindicadas de Ia lenaildomida es "habituarOarece enteramente do respaldo
y contrarla a/ estado do Ia tØcnica vigente en 01 momentden quo Ia presonte soilcitud fue
radicada."

Se le aclara a la solicitante que, teniendo en cuenta la información reportada en la descripciOn en los folios 39 a 41 relacionada con la obtenciôn de las forma B y E de la lenalinomida y los argumentos presentados por el Profesor William Jones en las pÆginas 5-6 de los folios 267 a 268, se observa para la obtención de dichas formas cristalinas se utiliza como solvente agua. Para là persona medianamente versada en Ia materia, es de su conocimiento que en el caso de cristales obtenidos de una solución, el solvente puede quedar incluido en una relaciôn fija de molØculas de solvente estado cristalino (sólido) que se denominan solvatos o hidratos cuando se utiliza agua como solvente. (Documento Remigton Farmacia, 19 Edición, Editorial Panamericana tomo I, pÆg. 235, Cap. 13. Estructura molecular, propiedades y estados de la materia. Solvatos e hidratos 1995, Fl. 406). Por lo tanto, la inclusion 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 Ia relaciOn molar (la forma B con 0.5 molØculas de agua y la forma E con 2 molØculas de agua), porque en este caso las condiciones ambientales a las que son sometidas estas formas cristalinas en su obtenciôn, spn diferentes.

Esto corrobora aün mÆs lo quese ha discutidó a 10 lrgo del trÆmite, encuanto a que
-.’-- cualquier variaciôn en una condiôin del entorno de uncompuesto tipo organico tal como la lenalidomida (por ejemplo temperatura, agitaciOn, etc.) da origen a una nueva forma cristalina, tal como se ha establØcido en el documento D2 (Fl. 164A, columna de la derecha).

Por lo tanto, este Despacho ratifica que la obtenciOn de polimorfos para cualquier compuesto tipo orgÆnico(aplicabie para la lenalidomida) se da con bastante frecuencia, siendo una prÆctica habitual comb se establece enfÆtbamenteen la anterioridad D2 (Fl. 163, columna de la derecha), adernÆsexisten diversasrazones por la cuales el formulador debe hacer estudios rutinarios con el propôsito de encontrar los polimorfos de fÆrmacos que sean de gran importancia para la industria farmacØutica, porque las diversas formas polimorficas encontradas para un principio activo (aplicable a Ia lenalidomida), suelen presentar comportamientos flsico-quimicQs diferentesen propiedades de interØs en las formulaciones farmacØuticas como, por ejemplo, la densidad, la dureza, su tendencia

Pagina 14 de 20 Sede Centro: Carrara 13 No. 27-00 Pisos 3, 4, 5y 10. Sede CAN: Av. Carrara 50 No. 27-55, Int. 2.
Conmutadores: 5870000 y 5880234
Fax: 5870284. Linea 0180000-910165
Web: www.sic.aov.co e-mail: infotsic.gov.co
Bogota D.C. - Colombia

It
Industria y Comercio
SW P ERINTE N DENC IA

REPUBLICA DE COLOMBIA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÔN No 10 3. 32 1 Por la cual se deniega una patente de invencion

Rad. PCT/06-23144

higroscôpica, la velocidad de solubilización, la estabilidd tØrmica o su comportamiento en suspension, hecho que el formulador o diseæador delprpducto debe conocer y para lo cual debiO haber realizado las respectivas pruebas rutinarias, tal como se puede observar en los folios 163 a 166A (ensayos para cristalizaciôn de una forma metaestable, tØcnicas de caracterizaciôn y pruebas para determinar las diferencias de energia libre que permiten al preformulador escoger la forma polimOrflca adecuada).

De acuerdo con lo expuesto, una persona medianamente versada en la materia debe conocer ampliamente las consideraciones teOricas y muchas aplicaciones anÆlogas publicadas en el acervo tecnolôgico, para que mediante las pruebas rutinarias de solubilizaciOn-recristalizaciOn (9) pueda obtener las diferentes conformaciones cristalinas probadas mediante las tØcnicas experimentales de difracciOn de rayos X, que determinan la ordenaciOn estructural espacial del empaquetamiento molecular (Fl. 164 a 164A, del documento D2).

Ahora bien, un tØcnico medio en la materia conoce que para la obtención de polimorfos se debe tener en cuenta los siguientes parÆmetros: I)ManipulaciOn adecuada de los indices de cristalizaciOn; u) naturaleza del disolvente; iii) temperatura; iv) velocidad de enfriamiento; y) agitaciOn; vi) cantidad de disolvente uŁado;vii) pureza del disolvente.10

Es bien sabido que se debe controlar incuestionablemnte cada uno de estos parÆmetros, porque de lo contrario puede resultar muy dificil producir un cinicp polimorfo de forma selectiva ya que las energIas libres de los cnstalinas varlan muy poco entre polimorfos (Fl.
164A, columna de la derecha a Fl. 166A columna de la izquierda). Por esta misma razOn,
un polimorfo puede convertirse en otro en determinadascircunstancias, como por ejemplo
en el proceso de granulaciôn 0 de tableteo, donde se debe aplicar energia, entonces se
’-- alteran las condiciones termodinÆmicasen las cuales Łsecristal era estable.

Asi las cosas, Si el tØcnico medio versado en la materia correspondiente encuentra que al 3-(4-amino-1 -oxo-I,3-dihidro-isoindol-2-AI)piperidin-2,6-diona (lenalidomida) se requiere mejorar alguna de sus propiedades mecÆnicas,o velocidad de disoluciOn, higroscopicidad
etc.., obviamente la formularÆcomo uno de los polimorfos o pseudopolimorfos o solvatos,
ya que asi lo. enseæa elacervo tecnológico en el campo farmacØutico.

(9) Heiman JosØ, FarmacotØcnia teórlca y prÆctica.TornoIV. Editorial Continental. Tercera impreslón. Mexico, Noviembre de 1982. Capltulo 30 Cristalización Pap. 1103 a 1143.

Pagina 15 de 20 Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Plsos 3, 4, 5y 10.
Sede CAN: Av. Carrara 50 No. 27-55, Int. 2.
Conmutadores: 5870000 y5880234
Fax: 5870284. Linea 0180000-910165
Web: www.slc.ciov.co e-mail: infoslc.pov.co
Bogota D.C. - Colombia

ZITA,

y Coniercio
SW PERINTEN DENCIA

REPLJBLICA DE COLOMBIA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÔN NoL 0 33 2 L
Por Ia cual se deniega una patente de invencióh

Rad. PCT/06-23144

En Ia presente solicitud no se observa el carÆcterinesperado de Ia invenciôn, como tampoco se observa Ia superación de las dificultades tØcnicas reales, o Ia solución original al problema de obtener polimorfos, pseudopolimorfo o solvatos de una molØcula orgÆnica del estado de Ia tØcnica, por el contrario, se ha visto que se requiere hacer anÆlisis rutinarios a los principios activos (como Ia lenalidomida) para encontrar sus polimorfos o pseudopolimorfos.

Es por ello que para una persona normalmente versada en Ia materia, es evidente que mediante trabajos rutinarios de laboratorio el procedimiento de solubilizaciOn-recristalización, controlando los parametros termodinÆmicosde las pruebas, se puedan encontrar las diferentes configuraciones en forma cristalina de los compuestos qulmicos ensayados, esto es, obtener un sôlido cristalino polirôrfico, o pseudopolimorfico 0 Ufl solvato por un procedimiento, con$istente en disolver Ø) soluto en un solvente apropiado, de acuerdo a Ia. naturaleza del dompuesto, calentary/o concentrar hasta saturaciOn, enfriar, dejar cristalizar, filtrar y secar, controlando los parÆmetros queson crIticos en cualquier cristalizaciôn y posteriormente a los cristales obtenidos hacerle los respectivos difractogramas de rayos X para su respectiva caracterización.

Por lo tanto, Ia presente invenciôn no goza de nivel invØntivo, como quiera que un experto medio en el arte solo necesitaria de Ia simple aplicación de los conocimientos tØcnicos dados a conocer en las anterioridàdes Dl y D2, para llegar a Ia obtenciôn de las formas cristalinas A,B y E de lenalidomida reivindicadas.

Seæala acontinuación Ia solicitante que: "La experimentaciOn sobre Ia qulmica dol estado sOlido de un compuesto farmacØutico puede sorbastante dfflcil o impredocible. Con base Unicamente en eI conocimiento do Ia estructura qulmica do una molØcula farmacØutica,
’-’ suele serimposible predecir si/a mo/ecu/a va a formar, p.of., un aceite, un sólido amorfo, un s011do cristailno, o una mezcla de los anteriores. En teorla, un compuesto puede existir
en formas no cristailnas, una forma. cristailna, o mÆltipleformas cristalinas. Como lo explica elProfesorJones, quien es un experto en el campo do Ia qulmica farmacØutica del estado sOlido, Ia cantidad do experimentaciOn roquerida para erificary entenderla formaciOn de
las formas cristailnas do Ia Ienalidpmida es sustancia! y extensa y el proceso dista do ser habitual. Ver ía DeclaraciOn del Profesor Jones en IaspÆginas 4 y6 - 7."

De acuerdo a Ia argumentaciOn. presentada par el solicitante Ia cual se basa en Ia declaraciôn de profesor Jones de las paginas 4 y 6-7 de los folios 266 y 268 a 269 se aclara que, si bien es cierto que Ia cantidad de experimentaciôn requerida para verificar y entender Ia formación de las formas cristalinas de un compuesto puede ser sustancial y extensa, eIIo no implica que tenga nivel inventivo, puesto que ademÆs de ser algorutinarlo, Ia generación de un nuevo ordenamiento en el estàdo cristalino no se genera par Ia

PÆgina 16do 20 Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 3, 4, 5y 10. Sede CAN: Av. Carrara 50 No. 27-55, mt. 2.
Conmutadores: 5870000 y5880234
Fax: 5870284. Linea 0180000-910165
Web: www.sic.ciov.co e-mail: infotsic.pov.co
Bogota D.C. - Colombia

t

ti; industria y Comercio

SUP E:R INTE N DEN C IA

REPCJBLICA DE COLOMBIA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRI$I Y COMERCIO

° RESOLUCIÔN No N 0 3 3 21
PorIa cual so denioga una patento do invención

Rad. PCT/06-23144

habilidad del investigador para inducir las caracteristicas del estado sólido de la molØcula, debido a que el polimorlismo es una propiedad "inheronte" de las molØculas, es la "capacidad quo prosenta un compuesto" para cristalizar en mÆsde un sistema cristalino.

Por otra parte, en el documento D2 se divulga qu et una vez que el preformulador establece que la molØcula preseta formas cristaIinas diferentes (polimorfismo) existen procedimientos con los cuales el Ipreformulador pued prepararlas en cantidades mÆs grandes y en donde lo que se haôe es "establecer" laŁ condiciones en que se pueden producir cada una de ellas (Fl. 164A, columna de la derecha). EsteDespacho reconoce
- que el establecimiento de dichas condiciones puede ser dispendioso y extenso por lo que requiere una rigurosa atenciôn de los detalles referentes a las condiciones de preparaciôn,
lo que asegura la reproducibilidad del mØtodo para la preparaciôn de cierta forma especifica;
sin embargo, la especificaciOn y control de factores comb el solvente y su pureza, el grado
de agitación de la soluciôn, Ia temperatura, la saturaciOn. la soluciôn, la tasa de enfriamiento necesaria, los mØtodos de aislamiento entre otras, resultan ser destrezas bÆsicas para cualquier persona con formaciôn en quImica. (11)

Agrega mas adelante:

"AdemÆs las formas cristailnas dola lenaildomida do las reivindicacionos en cuestiOn
poseen propiedados superiores, como, p.ej., estabilidad fisica y vida Otllprolongadas, /0
cual no podria habor sido predicho por una persona medianamento versada on la
tØcnica. Slivanse anotar quo el estado do ía tØcnica no enseæa 0 sugioro estas propiedades boneficiosas do las formas cristalinas do Ia lnalidomida citadas como parto do las reivindicaciones en cuestión, incluidas estabilidad tØrmica, ausoncia do higroscopicidad, solubilidad, diso!ución, estabilidad fisica y estabilidad mocØnica a largo plazo, todas las cualos puoden afoctaria idoneidad do upa forma cristalina en particular para usarla como un material farnacØutico. Verla Docla,aciOn del ProfosorJones en las pÆginas 10 - 13. Algunas de las superiores propieddes do las formas cristalinas reivindicadas de Ia lenalidomida so resumon a continuación.

I. (...J La estabilidad tØrmica suele serrecönocida como una importante propiedadpara el desarroio exitoso do un compuesto farinacØutico. El heçMo do quo las Formas A, B y son tØrmicamente estables ilustra un aspocto ciavo del 41We! inventWo asociado con las presentes reWindicaciones
lI.f...J La ausencia do higroscopicidad es una propiedad beneficiosa importante para el dosarroio exitoso do un producto farmacØutico, quo puedo ser critica, p.oj., para Ia formulaciOn, elprocesamiento ylas consideraciones do almacenamionto para un material farmacØutico. El hecho do quo las Formas A, B y E sean no higroscopicas ilustra un aspecto cave del nivel inventivo asociado con las presentes reivindicaciones.

(11) Heiman JosØ, Farmacotecnia teórica y prÆctica.Tomo IV. Editorial Continental. Tercera impresiôn, Mexico. Noviembre de 1982. Capltulo 30 Crista!izacion Daq 1103 a 1143.

Pagina 17de20 ede Centro: Carrara 13 No. 27-00 Pisos 3, 4, 5y 10. Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 27-55, mt. 2.
Conmutadores: 5870000 y 5880234
Fax 5870284. Linea 0180000-910165
Web: www.slc.nov.co e-mail: Into(slc.nov.co
Bogota D.C. - Colombia

AL Aw-

Industria y Coniercio 7
SU PER INTENDENCtA

REPUBLICA DE COLOMBIA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÔN No 1033 21
Porla cual so deniega una patente do invenciOn

Rad. PCT/06-23144

N. [...J La biodisponibilidad, porsuparte, es un factor c/ave on Ia eficacia terapØutica de una forma sOilda do un compuesto farmacØutico. Los datos do una tasa beneficiosa do solubilidad y disoluciOn do las Formas A, B y E ilustran un aspecto c/ave del nivel inventivo asociado con las presentes reivindicaciones.

iv. (..j La estabilidad fisica beneiciosa a largo plazo ds un factor importante para ci almacenamiento y la vida ON do una forma so/ida de un compuesto farmacØutico. Los datos boneficiosos de estabilidad ffsica a largo plazo do las Formas A, B y Eilustran un aspecto c/ave del n/vol inventivo asociado con las presentes reivindicaciones.

v. (...]La estabi/idad mecÆnica beneficiosarevelada para las Formas A y B indica Ia idoneidad para las condiciones tIpicas do procesamiento quo so encuentran en operaciones do desarroio farmacŒutico.El hecho do que las Formas A y B tengan estabilidad mecÆnicabeneficiosa ilustra un aspecto del nivel inventivo asociado con las presentes reivindicacionos."

Teniendo en cuenta la declaración del Profesor Jones Isobre las propiedades superiores de las formas cristalinas reivindicadas en las pÆginas 10-13,folios 272 a 275, se aclara nuevamente a la solicitante que las propiedades relaciÆnadascon la estabilidad tØrmica, ausencia de higroscopicidad, sQlubilidad, disoluciôn estabilidad fisica y estabilidad mecÆnica a largo plazo) no son sorprendentes, hi inesperadas para la persona medianamente versada en la materia; si bien es cierto que el documento Dl no insinüa ni sugiere la presencia de otras formas cristalinas de la lenalidomida, es obvio para un experto medio con conocimientos en e! arte (evidenciados en el libro de texto citado D2, Farmacia de Remington), que una vez se ha determklado que un compuesto presenta polimorfismo, se procede a preparar las diferentes formas cristalinas por mØtodos convencionales (FL 164A, columna de Ia derecha), a caracterizarlas por tØcnicas conocidas (patron de difracciOn del rayos X, calorimetria, etc. FIs. 164 yl 64A) y por ultimo determinar las caracteristicas de cada forma cristalina (como por ejemplo la estabilidad tØrmica, ausencia de higroscopicidad, solubilidad, disoluciOn, estabilidad fisica y estabilidad mecÆnica a largo plazo, (Fl. 163, ambas columnas), 10 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 formulaciOn de productos farmacØuticos (con el fin de garantizar que una preparaciOn medicamentosa tenga un comportamiento reproducible y aceptable, Fl. 166A del documento D2, columna de la izquierda), que contrari6 a lo que manifiesta el solicitante, por ningln motivo otorga nivel inventivo a la invenciOr in estudio.

PÆglna 18 de 20 Sede Centro: Carrara 13 No. 27-00 Plsos 3, 4. 5 y 10. Sede CAN: Av. Carrara 50 No. 27-55, mt. 2.
Conmutadores: 5870000 y 588023
Fax: 5870284. Linea 0180000-910165
Web: w.’w.slc.gov.co e-mail: lnfo0sic.qov.co
Bogota D.C. - Colombia

tf
Industria y Comercio
S P ERtNTEN DE NC IA

REPIrJBLICA DE COLOMBIA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

. RESOLUCIONNO 103 2TLi
Por la cual se deniega una patente de invŁ,iciOh

Red. PCT/06-23144

AdemÆs laargumentación presentada por el Profesor Jones tampoco permite comprobar la soluciôn at problema tŒcnicoobjetivo 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 tØrmica y mecÆnica,higroscopicidad y solubilidad) pero no se demuestran, porque no se realize una comparaciôn tØcnica de las formas cristalinas que se reclaman en la solicitud, con respecto a la forma sOIida de la lenalidomida ya conocida en el estado de la tØcnica, particularmente en la anterioridad DI.

Finalmente seæala: "En’rcsumen, lasformas cristalinasicivindicadasposeen propiedades beneflciosas e inesperadas, las cuales no habrian sido predichas por una persona medianamente versada en la tØcnipa. Poresta razón adicional, las formas cristalinas de la lenalidomida tienen nivel inventito y representan un avance tecnolOgico significativo. SegÆn esto, el objeto aqulreivindicado as inventivo por esta razón adicionaL"

Sobre el particular es oportuno precisar que, tal como se he demostrado en los puntos anteriores, los documentos citados coma referenda por este Despacho son vÆlidospare desvirtuar el nivel inventivo de la solicitud en estudio, on razón a que la lenalidomida ya era conocida en el documento lI. Por su parte, ei desarrollo de polimorfos de un compuesto orgÆnicomediante tØcnicas de preparacióA conocidas, es una labor rutinaria que se despliega en el Æmbito farmacØuticocoma Ia enseæa el documento D2, conel fin mejorar o varier su desempeæo(diferentes propiedades fisicoqulmicas). Par to tanto, es vÆlido aseverarque el objeto reivindicado es obvio y la soluciôn al problema tØcnico planteado se deriva de manera evidente del estado de la tØcnica.

-- Asi 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 artIculo 18 de la DecisiOn 486.

En conclusiOn, teniendo en cuenta que los argumento de la solicitante no desvirtüan de manera alguna las objeciones a la patentabitidad ya dustentada, el Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE:

ARTICULO PRIMERO: Denegar Ia patente de invenciOn a la creaciOn titulada "FORMAS POLIMORFICAS DE 3-(4AMINOL1OXO1,3 DIHIDR6-ISOINDOL-2-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA".

Pagina 19 de 20 Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 3, 4, 5y 10. Sede CAN: Av. Carrara 50 No. 27-55, mt. 2.
Conmutadores: 5870000 y 5880234
Fax 5870284. Linea 0180000-910165
Web: www.sic.ciov.co e-mail: info(sIc.gov.co
Bogota D.C. - Colombia

4;

I

Iii dustria y Comercio
SUPPER I;NTE N DEN CIA

REPUBLICA DE COLOMBIA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRII Y CONIERCIO

RESOLUCIÔN No 1033-2-7
PorIa cual Sc deniega una patente de invención

Rad. PCTI06-23144

ARTICULO 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, entregÆndole copia dela misma y advirtlØndole que contra ella procede el recurso de reposiciôn, ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrÆ serinterpuesto en el momento de la notificación o dentro de los 5 dlas hÆbiles siguientes a ella.

NOTIFIQUESE V CUMPUSE
Dada en Bogota D.C., a. los I ENE. 2012

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y

Doctor
LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONE
Carrera 13 No 37-43, Piso 12.
Bogota D.C.

Eiaboró: Carlos Daniel Lemus
RevisO: Doris Elena Polo C.
Revisó: JosØ Luis Salazar LO
Aprobo: JosØ Luis Londoilo F.

PÆgina 20 de 20

LA ,LE RESTREPO

Sede Centro: Carrara 13 No. 27-00 Pisos 3, 4, 5y 10. Sede CAN: Av. Carrara 50 No. 27-55, mt. 2. Conmutadores: 5870000 y 5880234
Fax 5870284. Linea 0180000-910165

Web: www.sic.gov.co e-mail: Info@slc.aov.co BogotØ D.C. - Colombia