



No. 05-102278-00019-0000

Fecha: 2012-08-28 16:31:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 13

Carlos R. Olarte
an G. Moure

nder Agudelo
arlos A. Parra
Gina Arias
Felipe Acosta
ndrés Rincón
nica Guevara
Andres Alvarado
Margarita Solorza
Ella Ponce
Liliana Galindo
María Clara Calderón

Medellín
María Clara Múnera

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. 05-102.278

Solicitud de patente de invención titulada: "COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS SÓLIDAS QUE COMPRENDEN UN AGONISTAS DE RECEPTOR S1P Y UN ALCOHOL DE ÁZÚCAR"

Solicitante: NOVARTIS AG y MITSUBISHI PHARMA CORPORATION.

Nuestra Ref.: P2005/000200C

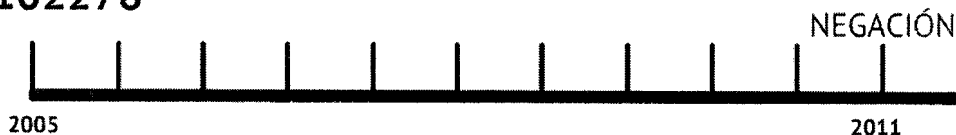
AYUDA MEMORIA

REUNIÓN SOSTENIDA DEL 16 DE AGOSTO DE 2012

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito a continuación me permito presentar un resumen de los argumentos expuestos durante la reunión sostenida el día jueves 16 de agosto en la Superintendencia de Industria y Comercio con el Dr. Jose Luis Salazar (Jefe de la División de patentes) y los examinadores Andres Gil, Lina del Carmen Mordecay y Gloria Jackeline Alfonso, en relación con el expediente de la referencia.

1. Trámite de la solicitud.

05-102278



a- La solicitud de patente de la referencia (05-102278) fue radicada en Colombia en 2005 y siguió su trámite normal hasta el 2011, año en que se emitió la resolución No. 79469 del 30 de diciembre de 2011, negando la por completo la patente solicitada.

b- i) A lo largo del trámite de la solicitud colombiana 05-102278, se han presentado varias solicitudes divisionales, empezando por la Divisional A que se presentó en enero de 2009 y fue concedida en noviembre de 2011, mediante la resolución 69603.

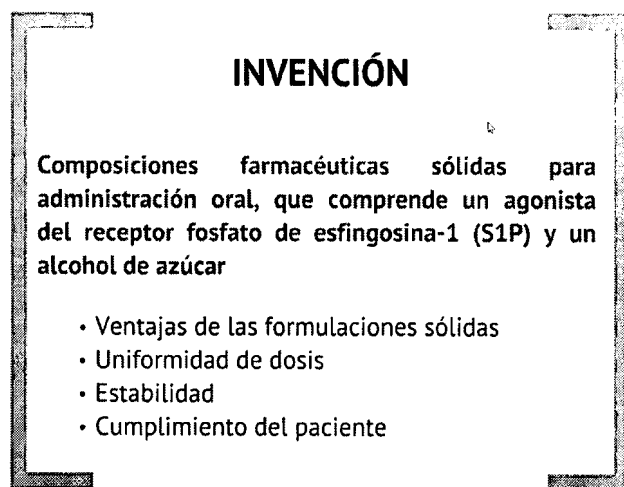
El concepto favorable del examinador que sustenta esta concesión explica claramente que el estado de la técnica no sugiere composiciones que contenga un agonista SIP de fórmula IX y un alcohol de azúcar, por lo que la invención no es obvia y tiene nivel inventivo.

ii) Adicionalmente se presentó en mayo de 2011 la Divisional B, que reclama procesos para preparar composiciones farmacéuticas sólidas orales de fingolimod con un alcohol de azúcar, productos obtenidos por dicho proceso y composiciones sólidas de los ingredientes de interés como tal. La SIC expidió una resolución negando la patente para la Divisional B, que hasta el momento no ha sido notificada.

Por último, se presentó una tercera solicitud divisional (Divisional C), específicamente dirigida a composiciones sólidas orales de fingolimod con manitol, que se encuentra en trámite.

2. El objeto reclamado.

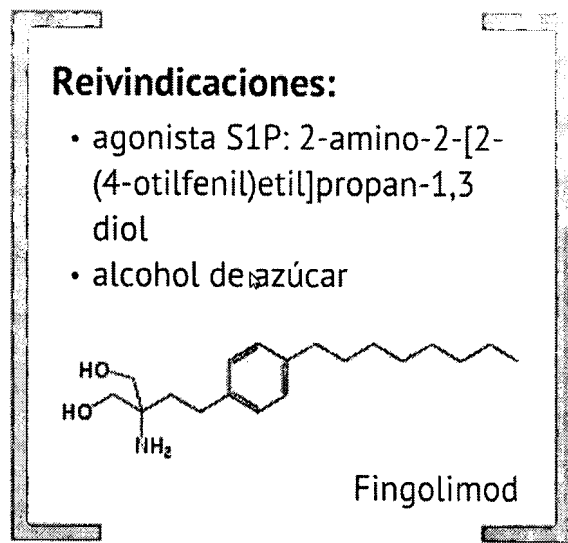
a- Concepto inventivo:



El concepto inventivo de la solicitud 05-102278 se centró en el desarrollo de composiciones orales sólidas de agonistas del receptor SP1 (incluyendo fingolimod) que comprenden un alcohol de azúcar que mejora características relacionadas con la uniformidad de dosis (debido a la potencia de los ingredientes activos que requieren dosis muy pequeñas, del orden de 0.5mg, por

lo que su correcta distribución es crítica), la estabilidad de la forma farmacéutica y la facilidad de adherencia al tratamiento por parte de los pacientes al utilizar una forma farmacéutica sólida oral.

b- Las reivindicaciones pendientes:



Las reivindicaciones rechazadas mediante la Resolución 79469, y objeto del recurso, específicamente reclaman una composición sólida oral que contiene específica y únicamente fingolimod con un alcohol de azúcar, que en reivindicaciones dependientes especifica que el alcohol es manitol y el tamaño de partícula preferido de este excipiente, y la presencia de un lubricante que es estearato de magnesio.

3. La motivación de la resolución impugnada.

a- El arte previo citado:

Arte Previo:

- EP1002792 (D1)
- EP1050301 (D3)

Nivel Inventivo

El arte previo utilizado en la Resolución 79469 para sustentar la negación de la patente corresponde a las patentes europeas EP1002792 (D1) y EP1050301 (D3).

X

D3:	D1:
• polvo liofilizado de fingolimod y manitol o xilitol • diferencia en la forma sólida de dosificación	• formas farmacéuticas sólidas de agonistas S1P • con un alcohol de azúcar (manitol, maltitol) y un lubricante • menciona fingolimod y composiciones que lo contienen en cápsulas, tabletas o liofilizados
Conclusión: según D1, se conocían composiciones sólidas orales de fingolimod, además de otras composiciones orales de agonistas con un alcohol de azúcar (manitol y maltitol). La combinación de fingolimod con un alcohol de azúcar ya era conocida	

b- Los argumentos de la SIC para negar:

La SIC sostiene en la Resolución 79469 que la única diferencia entre D1 y la invención reivindicada es la forma farmacéutica final obtenida, pues D3 revela un liofilizado de fingolimod que contiene manitol o xilitol.

En cuanto a D1, la SIC asegura que dicho documento revela composiciones farmacéuticas sólidas de agonistas SP1 con un alcohol de azúcar como manitol o maltitol y un lubricante, además mencionado fingolimod y composiciones que lo contienen en cápsulas, tabletas o liofilizados. La SIC concluye que, a partir de D1 se conocían composiciones sólidas orales de fingolimod, además de otras composiciones orales de agonistas con un alcohol de azúcar.

En particular, la SIC argumenta que la combinación de fingolimod con un alcohol de azúcar ya era conocida a partir de D1:

el técnico de nivel medio versado en la materia estaría motivado a desarrollar una formulación de tipo sólido para administración oral, tales como tabletas y cápsulas del compuesto 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil] con un alcohol de azúcar, de acuerdo a las enseñanzas de D1, teniendo en cuenta que la combinación de dicho activo con un alcohol de azúcar como el manitol ya era conocida en D1 en forma de polvo liofilizado.

Además, D3 menciona composiciones sólidas de fingolimod como un polvo liofilizado que contiene manitol para administración parenteral. La SIC también acude a afirmaciones generales subjetivas, al argumentar que se pueden obtener otras formas sólidas del compuesto en mención:

aunque D3 enseñe composiciones líquidas, tales como composiciones para inyección, gotas oftálmicas, gotas nasales, gotas para los oídos, infusiones, líquidos para administración oral, líquidos para inhalación, líquidos para lociones, también menciona composiciones sólidas del compuesto, 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propan-1,3-diol, como un polvo liofilizado, que contiene manitol, la cual se administra como solución inyectable y no de manera oral como la composición solicitada. Sin embargo, en la descripción de la presente solicitud se afirma que las composiciones, se pueden obtener también a través de procedimientos convencionales como la liofilización, lo cual muestra que entre las formas sólidas de la reivindicación 1, pueden estar dichos liofilizados (pág. 23, Fl. 29), indicando a una persona del oficio normalmente versada en la materia, la posibilidad de obtener otras formas sólidas del compuesto en mención.

De otra parte, D1 menciona el compuesto fingolimod, donde se divulgan composiciones del mismo para administrar oralmente; D1 enseña composiciones en forma de polvos, gránulos, tabletas, cápsulas de compuestos S1P que incluyen un alcohol de azúcar,

D1, en la página 2 párrafo 2, si menciona el compuesto 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propan-1,3-diol (FTY720). Así mismo, en este documento ya era divulgado el documento WO94/08943 (equivalente, ES 2126658, pág. 7, líneas 28-29; Fl. 202; pág. 16, líneas 39-40; Fl. 202; pág. 129, líneas 19-22 y pág. 223; Fl. 203, ejemplo cápsula) en donde ya se divulgaban composiciones que contienen el compuesto 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propan-1,3-diol, para administrar oralmente, es decir, D1 ya enseñaba composiciones en forma de polvos, gránulos, tabletas, cápsulas de un compuesto agonista del receptor S1 de fórmula (I), los cuales presentan acción inmunosupresora e incluyen vehículos farmacéuticamente aceptables tales como un alcohol de azúcar (manitol, maltitol).

Continuando con las afirmaciones generales, la SIC argumenta que se pueden desarrollar, a partir de composiciones farmacéuticas conocidas, formas de presentación de acuerdo con la vía de presentación, sin que implique altura inventiva:

Es decir, a partir de la información de los documentos referidos como estado de la técnica y de la información suministrada por la solicitante en la descripción, se concluye que se pueden desarrollar, a partir de las composiciones farmacéuticas conocidas, otras formas de presentación de dichas composiciones de acuerdo a la vía de administración, sin que implique una altura inventiva, más aún si la combinación del activo 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propan-1,3-diol con manitol es conocida en D3 (pág. 8, ejemplo 3; Fl. 151).

La SIC también argumenta que el manitol es ampliamente utilizado, lo que constituiría una motivación suficiente para desarrollar la formulación oral reclamada:

el manitol es ampliamente utilizado en la industria farmacéutica en el desarrollo de productos que van a ser administrados por vía oral.⁴ Por lo tanto, contrario a lo afirmado por el solicitante, se concluye que sí existe motivación suficiente en el arte previo para desarrollar la formulación para administración tipo oral reclamada.

4. Contrario a lo afirmado por la SIC, ¿Cuáles son las enseñanzas reales del arte previo?

a- Respecto a D1:

enseñanzas reales



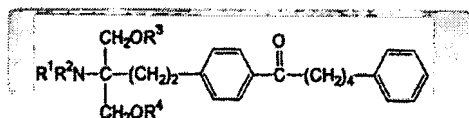
del arte previo

D1:

una simple mención de fingolimod en los antecedentes

[0002] WO94/08943 discloses 2-aminopropane-1,3-diol compounds including 2-amino-2-(2-(4-octylphenyl)ethyl)propane-1,3-diol hydrochloride useful as a suppressant of rejection in organ or bone marrow transplantation.

- pero, realmente se refiere al siguiente tipo de compuestos:



- menciones generales a composición farmacéuticas;
- un ejemplo de una tableta, que contiene lactosa, celulosa cristalina y estearato de magnesio
- mención a alcoholes de azúcar en composiciones generales:

synthetic mono, di or triglycerides. The solid dosage form for oral administration includes the above-mentioned ones such as powders, granules, tablets, pills, capsules and the like. In these dosage forms, the active ingredient is admixed with at least one additive such as sucrose, lactose, cellulose sugar, mannitol, maltitol, dextran, starches, agar, arginates, kichins, chitosans, pectins, tragacanth gums, gum arabic, gelatins, collagens, casein, albumin, synthetic or semi-

Contrario a las afirmaciones de la SIC, D1 realmente no es un documento que trate sobre fingolimod o sus formulaciones. D1 solo menciona al fingolimod en los antecedentes de la invención (párrafo 0002), con el fin de ilustrar moléculas que son útiles para la supresión de rechazo en trasplantes de médula ósea. Sin embargo, la materia realmente revelada en D1 se refiere a compuestos que tienen en su estructura un grupo 1,5-difenilpentan-1-ona con un extremo alquil-amino-dialquil-alcoxi que, evidentemente, no tiene relación estructural alguna con el fingolimod de interés en la presente invención.

Y en cuanto a composiciones farmacéuticas, D1 contiene simples menciones generales a composiciones posibles de los compuestos allí revelados (como lo puede contener cualquier texto de referencia general farmacotécnico, como la Farmacia Remington) , tal como composiciones para administración oral, refiriendo listados de ingredientes probables, entre ellos aditivos como manitol, maltitol, etc. D1 sólo contiene un ejemplo específico de una tableta de los compuesto 1,5-difenilpentan-1-onas allí revelados, en la que se incluyen excipientes como lactosa, celulosa microcristalina y estearato de magnesio.

Por lo anterior, no hay enseñanza en D1 que proporcione una ruta de antemano clara y diáfana que no requiera de creatividad y experimentación para llegar a la formulación de fingolimod utilizando un alcohol de azúcar reclamada en esta solicitud

b- Respecto a D3:

D3:

- composiciones líquidas de fingolimod, junto con una ciclodextrina para estabilización;
- adición de sacáridos y alcoholes de azúcar resulta en composiciones líquidas con mejoras sobre la irritación local;
- puede estar en forma de liofilizado;
- Ejemplos: inyectables, gotas oculares y ejemplos comparativos, todos líquidos.

D3 a su vez se refiere a composiciones líquidas de fingolimod, en las que la adición de una ciclodextrina estabiliza la formulación; todos los ejemplos ilustrados en D3 solamente se refieren a inyectables y gotas oculares. D3 también se ocupa de la adición de sacáridos y alcoholes de azúcar en las composiciones líquidas allí reveladas con el objetivo de proporcionar mejoras sobre la irritación local en los sitios de aplicación. D3 también se refiere de manera general a formulaciones liofilizadas, que el examinador en la resolución 79469 intenta extrapolar a formulaciones orales sólidas, sin tener en cuenta las grandes diferencias en propiedades fisicoquímicas (como la disolución) y propiedades farmacocinéticas que hacen incomparables ambas categorías de formulación.

5. Por todo lo anterior, ¿por qué debe revocarse la resolución impugnada?

a- La SIC no demostró falta de nivel inventivo. Por el contrario, existen indicios que permiten identificar la existencia de nivel inventivo.

En resumen, es claro que D1 y/o D3 no proporcionan enseñanzas particularmente relacionadas con formulaciones de sólidas orales de fingolimod, o con alguna motivación que conduzca a la adición de alcoholes de azúcar en dichas formulaciones (específicamente manitol), con la expectativa de asegurar consistencia, reproducibilidad y alta pureza en la formulación.

La formulación sólida oral reclamada, minimiza el riesgo de la contaminación del producto, en particular de impurezas genotóxicas provenientes generalmente de materiales iniciales, intermediarios y reactivos. En particular, durante el proceso de desarrollo llevado a cabo por Novartis, se determinó que el uso de algunos excipientes conduce a la aparición de productos de degradación que disminuyen la cantidad de fármaco disponible y por ende su eficacia. La

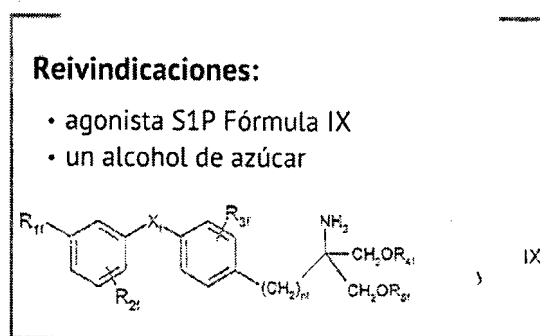
formulación final comercializada por Novartis bajo la marca GILENYA® (fingolimod con un alcohol de azúcar –manitol, en forma de cápsula para administración oral), donde los excipientes seleccionados han sido críticos en la formulación, es una forma eficaz y segura de suministrar este fármaco de manera estable y reproducible, y más importante aún, es la primera vez que un tratamiento de esclerosis múltiple está disponible para tratamiento oral.

Adicionalmente, debido a la baja dosis de fingolimod en GILENYA® (0.5mg), otro atributo crítico es la consistencia en la uniformidad de contenido, lo que es esencial en una forma oral sólida, en particular para un fármaco potente, que asegure el suministro de dosis sin desviarse del valor nominal requerido. Solamente con la formulación de GILENYA® (fingolimod con un alcohol de azúcar –manitol, en forma de cápsula para administración oral), se logró cumplir con estas propiedades deseadas.

b- Divisional A:

Divisional A 
08 enero 2009

La SIC ya concedió una patente para el mismo concepto inventivo: una forma farmacéutica sólida oral que contiene un agonista de S1P junto con un alcohol de azúcar.



En particular, la Divisional A reclama formulaciones de una agonista S1P de fórmula IX (más cercano estructuralmente a los compuestos de D1 que al fingolimod) en formulaciones sólidas orales que incluyen un alcohol de azúcar.

a

Concedida (2011):

El Estado de la Técnica no indica a la persona del oficio medianamente versada en la materia la forma de resolver el problema relacionado con la necesidad de obtener una composición farmacéutica sólida adecuada para administración oral conformada por un agonista del receptor SIP de fórmula IX y un alcohol de azúcar como lo resuelve esta invención, porque esta composición no era sugerida en el estado de la técnica previo a la fecha de prioridad de la actual solicitud, por lo cual se considera que la invención no es obvia y tiene Nivel Inventivo.

Esta solicitud divisional fue concedida en noviembre de 2011, mediante la resolución 69603. El concepto favorable del examinador que sustenta esta concesión explica claramente que el estado de la técnica no sugiere composiciones que contenga un agonista SIP de fórmula IX y un alcohol de azúcar, por lo que la invención no es obvia y tiene nivel inventivo.

No se entiende cómo la SIC en su concepto de concesión para la Divisional A establece que no existe arte previo que sugiera composiciones que contenga un agonista SIP de fórmula IX y un alcohol de azúcar, pero en relación con la materia de la solicitud 05-102278 que se limita a composiciones sólidas orales de fingolimod con un alcohol de azúcar, llegue a una conclusión contraria, siendo que la molécula de fingolimod es aún más lejana estructuralmente al arte previo utilizado por la SIC. El resultado es el mismo.

6. Durante la reunión del jueves 16 de agosto, la Dra. Carolina Suarez, MSL Manager & MIC Head en Novartis Colombia, expuso las propiedades y ventajas clínicas de GILENYA® resumidas en las siguientes diapositivas:

Esclerosis Múltiple

- Enfermedad degenerativa del Sistema Nervioso Central
 - Ataque y daño irreversible de la mielina, encargada de conducir impulsos nerviosos
- Baja prevalencia en Colombia (4 por 100.000 habitantes)
 - Alrededor de 2000 pacientes en el país
- Afecta principalmente personas entre los 20 a 40 años
 - Etapa de mayor productividad laboral
- Es una enfermedad catastrófica, el daño que se produce no se recupera con el paso del tiempo



4 | Gileriya | Carolina Suárez Otero | 16 Agosto 2012 | Confidencial

NOVARTIS

Esclerosis Múltiple

- Múltiples síntomas inespecíficos
 - Trastornos visuales, fatiga, depresión, alteraciones cognitivas, incontinencia urinaria y/o fecal
- Discapacidad en corto tiempo
 - 6 años después sin tratamiento: discapacidad moderada (Uso de bastón)
 - 18 años después sin tratamiento: discapacidad severa (Uso de silla de ruedas, postración en cama)

▪ Hacer llegar te



5 | Gileriya | Carolina Suárez Otero | 16 Agosto 2012 | Confidencial

NOVARTIS

Que piensa un paciente con Esclerosis Múltiple? – Fragmentos de un testimonio antes de Gilenya

- “Me diagnosticaron EM en 1989, después de perder de repente la visión nocturna. En aquella época tenía 29 años, y me aterrorizaba la idea de que nunca podría volver a ver”.
- “Realmente fue un acontecimiento fundamental en mi vida, dado que nunca había estado enferma, aparte de algunas gripas. Me llevó un año, pero me recuperé y entré en remisión en 1996”.
- “Luego no tuve problemas de visión, pero noté debilidad y parálisis graduales de toda la mitad derecha de mi cuerpo que fueron apareciendo a lo largo de todo un mes. Yo seguía confiando en que pararía de empeorar, pero tras muchas caídas y la progresión lenta de nuevos síntomas, se desvanecieron mis esperanzas iniciales de recuperarme totalmente. En ese momento supe que tenía EM y que necesitaba tratamiento”.
- Hoy, con 50 años de edad, la EM representa una gran parte de mi vida: uso caminador, cuido mi alimentación y hago todo el ejercicio que puedo con un entrenador personal. Vivo con la esperanza de que aparezcan nuevos tratamientos que me cambien la vida completamente”.

6 |Gilenya | Carolina Suárez Otero | 16 Agosto 2012| Confidencial

 NOVARTIS

Tratamiento Esclerosis Múltiple – Antes de Gilenya

- **Todos** los tratamientos son inyectables
 - Diferente frecuencia (día de por medio a una vez al mes)
 - Entre el 7 al 22% de la población tiene fobia a las agujas
 - Elección de tratamiento por estilo de vida y preferencias del paciente y la capacidad de autoinyectarse.
- Problemas de tolerabilidad para el paciente después de la inyección
 - síntomas parecidos a una “gripa muy fuerte”, reacciones en el lugar de la inyección, depresión, reducción de eficacia con el paso del tiempo
 - No efecto demostrado en disminuir progresión de discapacidad
- Problemas de adherencia a terapia
 - 49% de pacientes abandonan terapia dentro de los dos primeros años.

7 |Gilenya | Carolina Suárez Otero | 16 Agosto 2012| Confidencial

 NOVARTIS

Tratamientos Disponibles en EM antes de Gilenya – Todos inyectables

Producto	VO	Indicaciones ²			Conveniencia	Tolerabilidad	Seguridad	Eficacia ³	
		CIS	EMRR	EMSP				Tasa anual de Recaídas (disminución)	Reducción en Progresión de Discapacidad
Avonex (Stendhal) 1996	IM (1x/sem)	✓	✓	[US]				32%	37%
Betaferón (Bayer) 1993	SC (Día de por medio)	✓	✓	✓				34%	29%
Copaxone (Novamed) 1997	SC (Diario)	✓	✓					29%	12%
Rebif (Merck) 2002	SC (3x/sem)		✓	[US]				32%	30%
Tysabri (Stendhal) 2004	IV (1x/mes)		✓					68%	54%

Favorable No favorable

[Gilenya | Carolina Suárez Otero | 16 Agosto 2012] Confidential

Gilenya® (Fingolimod) – Innovación con años de investigación y soporte científico.

1992:	Fingolimod (FTY720) sintetizado por primera vez por científicos japoneses
1997:	Fingolimod aprobado por Novartis para el desarrollo clínico
1998:	Primeros estudios en humanos (ensayos de Fase I) y posterior inicio de los ensayos en trasplante
2003:	Inicio de los ensayos de Fase II en EM
Junio 2005:	Presentación de los resultados del estudio de Fase II seguida por la publicación en NEJM 2006
Enero 2006:	Inicio del estudio FREEDOMS de Fase III para evaluar la idoneidad para el tratamiento de las formas recurrentes de EM
Mayo 2006:	Inicio del estudio TRANSFORMS de Fase III para evaluar la idoneidad para el tratamiento de la EMRR
Junio 2006:	Inicio del estudio FREEDOMS II de Fase III para evaluar la idoneidad para el tratamiento de la EMRR
Julio 2008:	Inicio del ensayo INFORMS de Fase III para evaluar la idoneidad para el tratamiento de la EMPP
Dic 2008:	Comunicación de los resultados del estudio TRANSFORMS
Sep 2009:	Comunicación de los resultados del estudio FREEDOMS
Dic 2009:	Presentación de la solicitud de autorización de comercialización a la FDA y a la EMA
Feb 2010:	Resultados de los estudios de Fase III TRANSFORMS y FREEDOMS publicados en NEJM
Feb 2010:	La FDA concede el estatus de revisión prioritaria

9 [Gilenya | Carolina Suárez Otero | 16 Agosto 2012] Confidential



Gilenya® (Fingolimod)

- ▣ Primer medicamento **oral** aprobado a nivel mundial para el tratamiento de la Esclerosis Múltiple
 - Fácil administración, una vez al día, sin interferencia con alimentos
 - Mayor cumplimiento y adherencia al tratamiento.
- ▣ Aprobado en **más de 55 países** alrededor del mundo
 - Colombia (Invima): Octubre 2011
 - Estados Unidos (FDA): Septiembre 2010
 - Europa (EMA): Marzo 2011
- ▣ Más de **36.000 pacientes** tratados en el mundo.
- ▣ **Mayor eficacia** versus terapia estándar (**interferones**)
 - menos recaídas , menos progresión de la enfermedad, menos atrofia cerebral.
- ▣ **Tolerancia y seguridad**

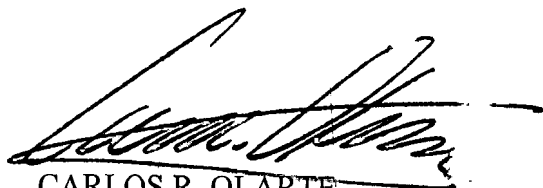
10 | Gilenya | Carolina Suárez Otero | 16 Agosto 2012 | Confidential

 NOVARTIS

7. Conclusión:

La composición reivindicada del medicamento GILENYA®, que corresponde a una formulación sólida para administración oral en cápsulas de fingolimod con manitol y reivindicada en la solicitud colombiana 05-102278, no fue anticipada ni sugerida en el estado de la técnica. Adicionalmente, las ventajas farmacotécnicas y farmacológicas proporcionadas por GILENYA® no son de ninguna manera derivables de las enseñanzas del arte previo citado por la SIC, EP1002792 (D1) y EP1050301 (D3), pues dichos documentos no motivan a la persona medianamente versada en la materia a preparar la formulación específica de fingolimod con manitol, con la expectativa de producir una composición altamente estable y uniforme, que posibilitó proporcionar por primera vez un tratamiento oral para esclerosis múltiple con las ventajas terapéuticas que esto significa.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE
C.C. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295