

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 23480

Ref. Expediente N° 13168667 000021

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

En ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en el numeral 34 del artículo 3 del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO

PRIMERO: Que mediante Resolución No. 9708 del 29 de febrero de 2016, la Superintendencia de Industria y Comercio denegó patente de invención a la creación denominada: “COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA SÓLIDA QUE COMPRENDE AL COMPUESTO SAL HEMIFUMARATO DEL ÁCIDO 1-{4-[1-(4-CICLOHEXIL-3-TRIFLUOROMETILBENZILOXI-IMINO)-ETIL]-2-ETIL-BENZIL}-AZETIDIN-3-CARBOXÍLICO COMO MODULADORAS DE LA ACTIVIDAD S1P”, con fundamento en el artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, al estimar que la invención en estudio no cumplió con el requisito de nivel inventivo.

SEGUNDO: Que mediante escrito radicado en esta Entidad el 21 de abril de 2016, con el No. 13-168667-00021-0000, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, la sociedad NOVARTIS AG, interpuso recurso de reposición contra la citada Resolución, con fundamento en los argumentos que a continuación se sintetizan:

Como primera medida la recurrente presenta, junto al escrito del recurso, un nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 3 reivindicaciones, argumentando que se limitó la reivindicación 1 incluyendo el behenato de glicerilo. También indica que la modificación efectuada cumple a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que esta no implica una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud original.

La recurrente indica que para tener clara la materia reclamada y en vista del arte previo citado, es conveniente realizar nuevamente el análisis de nivel inventivo teniendo en cuenta la metodología problema-solución como se describe a continuación:

A. Identificar el estado de la técnica cercano a la invención reivindicada.

“Para el presente caso, y a pesar de las grandes diferencias con el arte previo (como lo demostraré en el siguiente punto), consideraré a D2 como el arte previo más cercano a la presente invención en tanto su único aporte al estado de la técnica (y su única similitud con la presente invención) es que da a conocer la forma cristalina de hemifumarato del ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluorometilbenziloxi-imino)-etil]-2-etilbenzil}-azetidín-3-carboxílico con una cristalinidad superior al 80%. Sin embargo, D2 describe de forma general que los compuestos allí descritos pueden ser formulados en composiciones que se componen de una lista estándar de excipientes (...).”

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Resolución N° 23480

Ref. Expediente N° 13168667 000021

B. Determinar la diferencia entre la invención y el estado de la técnica más cercano.

*" (...) D2 hace referencias generales respecto a posibles composiciones basándose en una lista de posibles excipientes que **no incluye behenato de glicerilo** (...) D2 **no menciona el tamaño de partícula** de las posibles composiciones (...) Así, el único elemento estructural de la composición de la invención que divulga D2 es el compuesto activo (como lo mencioné en el punto anterior) con una cristalinidad mayor al 80%, pues ninguna otra de las características de la formulación farmacéutica sólida aquí reclamada están siquiera mencionadas o tratadas en D2 (...)"*

C. Determinar la diferencia entre la invención y el estado de la técnica más cercano.

*" (...) llamo respetuosamente la atención del Despacho sobre el Ejemplo 5 de la presente invención. De acuerdo con los resultados allí explicados, se puede concluir claramente el efecto del tamaño de partícula así como del behenato de glicerilo. Al comparar las composiciones 2 a 4 del Ejemplo 5 es claro que todas contienen behenato de glicerilo pero difieren en el tamaño de partícula. Las composiciones fueron sometidas a 50°C durante un mes y luego se evaluó su estabilidad en términos de porcentaje de degradación (...) es evidente que hay una relación inversamente proporcional entre el tamaño de partícula X90 y el porcentaje de degradación, es decir, **las partículas más grandes se degradan en menor proporción**. Ahora bien, respecto a la presencia del behenato de glicerilo, me permito realizar la comparación entre la composición 1 y la composición 2, de acuerdo con el Ejemplo 5. Ambas tienen un tamaño de partícula igual (<8 µm) pero difieren en el lubricante utilizado: estearato de magnesio (divulgado en la lista de excipientes generales de D2) o behenato de glicerilo. Las composiciones fueron sometidas a 50°C durante un mes y luego se evaluó su estabilidad en términos de porcentaje de degradación. Los resultados muestran claramente que el excipiente utilizado tiene un efecto sobre la estabilidad de la composición dado que **el estearato de magnesio produce cuatro veces más degradación que el behenato de glicerilo (...)"***

D. Deducir el problema técnico a solucionar.

"De acuerdo con lo anterior el problema técnico planteado por el Despacho es ¿Cómo proveer una formulación para administración oral que comprenda hemifumarato del ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluorometil-benziloxi-imino)-etil]-2-etil-benzil}-azetidin-3-carboxílico, estable y con adecuada uniformidad de dosis, con fundamento en las enseñanzas de D2?"

E. Evaluar si la invención reivindicada, partiendo del estado de la técnica cercano y del problema técnico objetivo, habría sido obvia para la persona medianamente versada en la materia.

" (...) En este punto el Despacho cita el documento D3, que incluye una composición de una sal de fumarato del compuesto de fórmula 1 y lubricantes como estearato de magnesio y behenato de glicerilo. De acuerdo con el análisis de la SIC, la persona medianamente versada en la materia incluiría el compuesto divulgado en D2 en las composiciones de D3 (con los excipientes particularmente divulgados) llegando así a la composición de la presente invención (...) en primer lugar, no solo D3 no sugiere el uso del behenato de glicerilo, sino

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 23480

Ref. Expediente N° 13168667 000021

*que hace todo lo contrario, sugiere evitarlo en las composiciones, pues hace parte de los excipientes **no factibles** de dicho documento. (...) D3 siquiera menciona el tamaño de partícula o su impacto en la estabilidad de las composiciones, así que tampoco sugiere esta característica técnica esencial (...) D3 incluye una gran cantidad de ingredientes activos como son análogos sphingosine, tales como derivados de 2-sustituido-2-amino-propano-1,3-diol o 2-amino- propanol, por lo que una persona medianamente versada en la materia en la búsqueda de generar composiciones de la sal hemifumarato cristalina divulgada en D2, no tendría motivación para analizar D3 (...) De acuerdo con lo anterior, el arte previo no menciona ni mucho menos sugiere la solución al problema técnico planteado en el punto anterior por lo que el Despacho no puede de ninguna manera desvirtuar el nivel inventivo de la presente invención a través de las enseñanzas de D3”.*

La recurrente señala que el análisis realizado por el Despacho, se encuentra enmarcado dentro de lo que en el ámbito de patentes se conoce como “*análisis hindsight o retrospectiva*” toda vez que la materia reclamada no puede considerarse obvia a partir de las enseñanzas de los documentos del arte previo citados.

Finalmente la recurrente concluye que “(...) según la aproximación problema-solución utilizada anteriormente, la presente invención es inventiva a la luz del arte previo citado, pues siguiendo las enseñanzas de D1 y D2, la persona medianamente versada en la materia no obtendría las formulación reclamada, ni podría esperar que ésta presentase las propiedades que en efecto reviste”.

TERCERO: Que dentro del contexto antes descrito, esta Entidad procede a resolver el recurso de reposición interpuesto en los siguientes términos:

Se acepta el nuevo capítulo reivindicatorio allegado con el presente recurso, ya que no implica una ampliación de la materia inicialmente presentada, de acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486. De igual forma, la recurrente paga la tasa correspondiente por la modificación voluntaria que realiza.

De acuerdo con lo anterior, la nueva reivindicación 1 se encuentra referida a:

1. Una composición farmacéutica en fase sólida, la cual comprende uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, y un ingrediente farmacéuticamente activo ("API"), el cual es la sal hemifumarato del ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-triflorometil- benciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidin-3-carboxílico, en donde el API está en una mezcla de materiales que está libre de compuestos básicos, está en la forma de partículas que tienen un diámetro X90 de 8 micras a 300 micras, y tiene una cristalinidad del 80% o más, y en donde uno de los excipientes farmacéuticamente aceptables es behenato de glicerilo.

Ahora bien, teniendo en cuenta la metodología problema-solución desarrollada por la recurrente se encuentra que:

A. Identificar el estado de la técnica cercano a la invención reivindicada.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 23480

Ref. Expediente N° 13168667 000021

Contrario a las afirmaciones de la recurrente, D2 (WO2010/080409) es un documento totalmente válido para afectar el nivel inventivo de la presente solicitud de patente de invención, ya que divulga las formas cristalinas A-E de la sal hemifumarato del ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluorometilbenciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidin-3-carboxílico (Ver pág. 2. Compuesto I y pág. 3), con un porcentaje de cristalinidad preferiblemente mayor del 80% (Ver pág. 4), las cuales pueden ser preparadas para administración oral y comprenden excipientes no básicos tales como el manitol, lactosa, almidón, ácido silícico, PVP, ácido algínico o polietilenglicol sólido (Ver pág. 23).

B. Determinar la diferencia entre la invención y el estado de la técnica más cercano.

De acuerdo con lo enunciado en el punto anterior, esta Oficina concuerda con la recurrente en que la diferencia de la materia reivindicada en la presente solicitud de patente de invención, definida en la nueva reivindicación 1, con respecto a la anterioridad D2, radica en que en esta última no se establece que sal hemifumarato cristalina del ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluorometilbenciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidin-3-carboxílico “presenta un XD90 de 8 micras a 300 micras y tampoco indica que la formulación comprenda behenato de glicerilo”.

C. Definir el efecto técnico causado y atribuible al elemento diferencial.

Para este punto, la recurrente señala que en el ejemplo 5 de la presente solicitud de patente de invención, se realiza una comparación de dos composiciones que fueron sometidas a 40° C en una humedad relativa del 70% durante 3 meses y en las cuales el hemifumarato cristalino del ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluorometilbenciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidin-3-carboxílico presenta un tamaño de partícula < 8 µm. La composición 1 comprende como lubricante estearato de magnesio la cual presentó un porcentaje de degradación para el activo del 16%, mientras que la composición 2 que comprende behenato de glicerilo presentó un porcentaje de degradación para el activo del 4%. De lo anterior, la recurrente concluye que el estearato de magnesio produce cuatro veces más degradación que el behenato de glicerilo.

Adicionalmente, la recurrente hace referencia a las composiciones 2 a 4 del ejemplo 5, las cuales también fueron almacenadas a 40° C en una humedad relativa del 75 por ciento durante 3 meses. Estas composiciones comprenden:

2. Behenato de glicerilo, sustancia de fármaco micronizada X90 < 8µm.
3. Behenato de glicerilo, sustancia de fármaco molida X90 = 11 µm.
4. Behenato de glicerilo, sustancia de fármaco molida X90 = 29 µm.

Los resultados obtenidos para estas composiciones en cuanto a la degradación del activo, fueron del 4%, 2% y 1% respectivamente; de acuerdo a lo anterior se concluye que el cambio de la calidad de la sustancia de fármaco desde micronizada (< 8µm, cristalinidad de menos del 80%) hasta molida (=11 µm, = 29 µm, cristalinidad de más del 80%) reduce la degradación.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 23480

Ref. Expediente N° 13168667 000021

Por lo anterior, se puede concluir que el efecto técnico causado y atribuible al elemento técnico diferencial, tal como lo indica la descripción de la solicitud (ejemplos 3 y 5, Tabla 3, figura 3) y los argumentos presentados por la recurrente, consiste en lograr una composición oral del hemifumarato cristalino del ácido 1 -{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluorometilbenciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidin-3-carboxílico que presente una adecuada uniformidad de contenido y sea estable durante su almacenamiento.

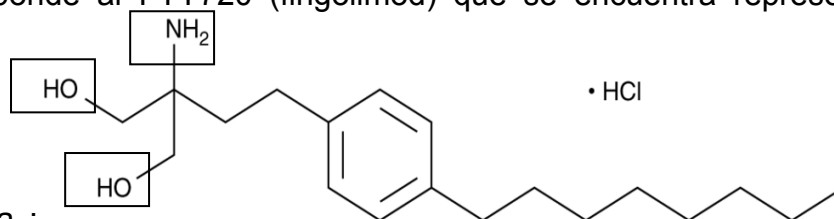
D. Deducir el problema técnico a solucionar.

Por tanto, esta Oficina indica que el problema técnico a solucionar consiste en ¿Cómo proveer una formulación para administración oral que comprenda el hemifumarato cristalino del ácido 1 -{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluorometilbenciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidin-3-carboxílico con una adecuada uniformidad de contenido y estable a partir de las enseñanzas brindadas por el documento D2?

E. Evaluar si la invención reivindicada, partiendo del estado de la técnica cercano y del problema técnico objetivo, habría sido obvia para la persona medianamente versada en la materia.

Contrario a lo afirmado por la recurrente, el documento D3 (WO2009/048993) claramente indica una composición que comprende moduladores del receptor de esfingosina-1-fosfato (S1P) (pág. 1, lín. 1-8), incluyendo el compuesto 1 -{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluorometilbenciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidin-3-carboxílico (pág. 11, 22-23) y su sal fumarato (pág. 9, lín. 23 a 26). Dichos agentes pueden ser combinados con excipientes tales como lubricantes los cuales son seleccionados del grupo que consiste de estearato de magnesio y behenato de glicerilo (pág. 12, lín.35, reiv. 1).

Frente al argumento de la recurrente en el cual indica que “D3 no sugiere el uso del behenato de glicerilo, sino que hace todo lo contrario, sugiere evitarlo en las composiciones, pues hace parte de los excipientes no factibles de dicho documento. De hecho, ninguna de las formulaciones ejemplificadas en D3 utilizan behenato de glicerol y solo el Ejemplo 4 tiene como excipiente el estearato de magnesio que da como resultado composiciones menos estables que las reclamadas en la presente invención”, esta Oficina encuentra que si bien en el ejemplo 10 se hace referencia al behenato de glicerilo como “un excipiente no factible” (pág. 20 lín. 1-5), tal como se puede observar en dicho ejemplo el compuesto probado corresponde al FTY720 (fingolimod) que se encuentra representado por la estructura



química : el cual presenta grupos funcionales tales como aminas primarias y dioles. Adicionalmente, el documento D3 indica que la inestabilidad del compuesto al FTY720 (fingolimod) se debe al ataque nucleofílico de la amina primaria del agente activo sobre grupos carbonilo de los ácidos acético, palmítico y esteárico, la cual resulta acelerada en un medio ambiente alcalino. Por tal motivo este tipo

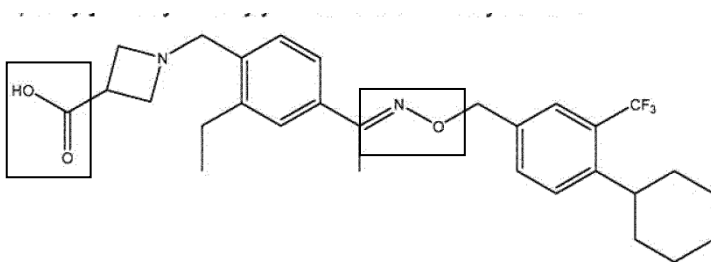
REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 23480

Ref. Expediente N° 13168667 000021

de compuestos que comprenden grupos amino-propano-1,3-dioles no son fáciles de formular en composiciones orales sólidas (Pág. 12).

Ahora bien, si se compara el compuesto FTY720 (fingolimod) con el compuesto (ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluorometilbenciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidin-3-carboxílico) en su forma de sal hemifumarato que hace parte de las características técnicas esenciales de la presente solicitud de patente de invención y que se encuentra representado por la estructura:



, se denota claramente que no posee grupos amino-propano-1,3-dioles, sino otro tipo de grupos como son por ejemplo un ácido carboxílico y una oxima.

Por otra parte, la citada anterioridad D3 indica que la inestabilidad del compuesto FTY720 (fingolimod) se debe al ataque nucleofílico de la amina primaria del agente activo sobre grupos carbonilo de los ácidos acético, palmítico y esteárico (pág. 16). Esto demuestra, que D3 no proporciona evidencia de que no sea viable utilizar el behenato en una composición farmacéutica para administración oral que comprenda el compuesto (ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluorometilbenciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidin-3-carboxílico) en su forma de sal hemifumarato puesto que no posee una amina primaria.

Así las cosas, los datos presentados en el ejemplo 5 no pueden considerarse como sorprendentes o como inesperados, puesto que al existir estas amplias diferencias estructurales entre el compuesto del ejemplo 10 de D3 (FTY720, fingolimod) y el compuesto (ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluorometilbenciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidin-3-carboxílico) en su forma de sal hemifumarato, se esperaría un comportamiento diferente de estos compuestos frente a los lubricantes estearato de magnesio y behenato de glicerilo, en cuanto a su estabilidad en formulaciones farmacéuticas orales sólidas.

Ahora bien, en lo relacionado con el tamaño de partícula, esta Oficina procede a analizar las composiciones 2 a 4 del ejemplo 5 (pág. 60 y 61), las cuales fueron almacenadas a 40° C en una humedad relativa del 75 por ciento. Estas composiciones comprenden:

1. Behenato de glicerilo, sustancia de fármaco micronizada X90 < 8µm.
2. Behenato de glicerilo, sustancia de fármaco molida X90 = 11 µm.
3. Behenato de glicerilo, sustancia de fármaco molida X90 = 29 µm.

Los resultados obtenidos para estas composiciones, en cuanto a la degradación del activo, fueron del 4%, 2% y 1% respectivamente; de acuerdo a lo anterior la recurrente concluye que el cambio de la calidad de la sustancia de fármaco desde micronizada (< 8µm, cristalinidad de menos del 80%) hasta molida (=11 µm, = 29 µm, cristalinidad de más del 80%) reduce el porcentaje de degradación, lo que implica una mayor estabilidad de la sal

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 23480

Ref. Expediente N° 13168667 000021

hemifumarato del ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-triflorometil- benciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidin-3-carboxílico.

Al analizar detenidamente los datos aportados sobre la influencia del tamaño de partícula de la sal hemifumarato del ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-triflorometil- benciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidin-3-carboxílico, y tal como la misma recurrente lo indica, se puede determinar que a un menor tamaño de partícula (sustancia micronizada <8 micras) el grado de cristalinidad de las partículas resulta ser inferior (menor 80%) , mientras que a un tamaño de partícula igual o superior a 8 micras como el reivindicado (sustancia molida , =11 µm, = 29 µm) el grado de cristalinidad de las partículas resulta superior (mayor del 80%).

Lo anterior se encuentra relacionado con lo dado a conocer por el documento D2, el cual a pesar de no indicar de manera explícita el tamaño de partícula sí señala que las formas cristalinas A-E presentan preferiblemente un grado de cristalinidad superior al 80%, más preferiblemente del 90%. Además, es del conocimiento común, en el campo químico farmacéutico, que el tamaño de partícula es un factor a tener en cuenta para garantizar la uniformidad de contenido de una sustancia y que con la disminución del tamaño de partícula (partículas finas) un material es más propenso al ataque del oxígeno atmosférico, calor, luz, humedad e interacción con otros excipientes¹, es decir a la degradación.

Así las cosas, esta Oficina concluye que la persona medianamente versada en la materia incluiría un lubricante no alcalino como el behenato de glicerilo divulgado en el documento D3, dentro de las formulaciones que comprenden la sal hemifumarato del ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluorometilbenciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidin-3-carboxílico con un porcentaje de cristalinidad preferiblemente mayor del 80% (Ver pág.4) conocidas previamente en el documento D2, para así llegar al objeto de la materia reclamada en la presente solicitud de patente invención con el fin de garantizar su estabilidad.

Con respecto al argumento de la recurrente en cuanto a la presunta retrospectividad del examen no es pertinente porque pasa por alto que los documentos citados en el trámite fueron publicados con anticipación a la fecha de prioridad reivindicada, pertenecen al mismo campo técnico de la invención: formulaciones farmacéuticas que comprenden la sal hemifumarato del ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluorometilbenciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidin-3-carboxílico con un porcentaje de cristalinidad mayor del 80% (Divulgadas en D2) y el uso de excipientes que no son de carácter básico como el behenato de glicerilo con el fin de garantizar la estabilidad de compuestos moduladores del receptor de esfingosina entre ellos el compuesto ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluorometilbenciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidin-3-carboxílico (Divulgado en D3) los cuales en su conjunto, como ha sido demostrado, sí permiten derivar de manera obvia la composición farmacéutica en fase sólida, reclamada en la presente solicitud de patente de invención.

Por lo anteriormente expuesto, se reitera que el objeto de la solicitud en estudio no cumple con los requisitos de patentabilidad legalmente previstos, específicamente el de nivel

¹ Lieberman et al. Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. Volume 1. Second Edition. Capítulo 1. Preformulation Testing. IV. Particle Size, Shape, and Surface Area. Pág. 5 Año 1989.

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Resolución N° 23480

Ref. Expediente N° 13168667 000021

inventivo y, en consecuencia, no se halla mérito para revocar la decisión impugnada.

Con fundamento en las anteriores consideraciones, el Superintendente de Industria y Comercio

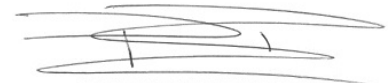
RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Confirmar la decisión contenida en la Resolución No. 9708 del 29 de febrero de 2016, por medio de la cual se denegó una patente de invención.

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a la sociedad solicitante NOVARTIS AG, advirtiéndole que contra ella no procede recurso alguno por encontrarse agotada la vía gubernativa.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los 5 de mayo de 2017



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO
Superintendente de Industria y Comercio