

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 7417 de 24 de junio de 2020

Ref. Expediente N° 14196527

Señores
BIOGEN MA INC

TÍTULO DE LA SOLICITUD: ***“FORMAS DE DOSIFICACIÓN ORALES SÓLIDAS QUE CONTIENEN FUMARATO DE DIMETILO”***

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2013/024946.

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 6 de febrero de 2013.

PRIORIDAD(ES): US 61/596.202 7 de febrero de 2012.

US 61/625.621 17 de abril de 2012.

US 61/723.048 6 de noviembre de 2012.

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Modificaciones presentadas (Art. 34 Decisión 486)

Se aceptan las modificaciones radicadas el 19 de mayo de 2016, bajo el número 14-196527-00014-0000, por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada al momento de realizar el examen de patentabilidad consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486.

Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 6 del radicado N° 14-196527-00014-0000 del 19 de mayo de 2016.

El problema planteado en esta solicitud consiste en proporcionar composiciones farmacéuticas que contienen fumarato de dimetilo que se metabolizan en fumarato de monometilo (MMF), para tratar, profilaxis, o mejora de enfermedades neurodegenerativas que incluyen esclerosis múltiple utilizando tales composiciones en un sujeto (pág. 1, líneas 4 a 8).

Para resolver este problema la solicitud proporciona una forma de dosificación oral sólida que comprende una composición farmacéutica en la forma de una cápsula que comprende una pluralidad de microtabletas, en donde cada una de las microtabletas comprende (i) fumarato de dimetilo en una cantidad de 65% p/p de la microtableta excluyendo el peso de cualquier componente de recubrimiento, (ii) un diluyente en una cantidad de 29% p/p de la microtableta excluyendo el peso de cualquier componente de recubrimiento, en donde el diluyente es celulosa microcristalina silificada de alta densidad con un tamaño de partícula medio alrededor de 90 µM, (iii) un desintegrante en una cantidad de 5% p/p de la microtableta excluyendo el peso de cualquier



Oficio N° 7417 de 24 de junio de 2020

Ref. Expediente N° 14196527

componente de recubrimiento, en donde el desintegrante es croscarmelosa sódica, (iv) un lubricante en una cantidad de 0.5% p/p de la microtableta excluyendo el peso de cualquier componente de recubrimiento, en donde el lubricante es estearato de magnesio, (v) un deslizante en una cantidad de 0.6% p/p de la microtableta excluyendo el peso de cualquier componente de recubrimiento, en donde el deslizante es dióxido de silicio coloidal anhidro, en donde la cantidad de fumarato de dimetilo en la forma de dosificación sólida es 240 mg (reivindicación 1).

3. De la solicitud de patente

3.1. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

La reivindicación 1 no es clara cuando menciona: “*en donde dicha microtableta tiene una resistencia a la tensión de 2.0 a 5.0 MPa a una presión de compactación aplicada de 100 MPa*” y “*un C_{max} medio de fumarato de monometilo en el rango entre alrededor de 1.03 mg/l a alrededor de 3.4 mg/l y un AUC_{total} de plasma medio de fumarato de monometilo en el rango de alrededor de 4.81 h.mg/l a alrededor de 11.2 h.mg/L*”, que son resultados a obtener producto de la combinación de los componentes de la tableta. En este punto es importante señalar, como bien es sabido, que cualquier composición farmacéutica se debe caracterizar por sus componentes específicos (ingredientes activos y auxiliares de formulación) y la proporción de los mismos que son los que proporcionan el efecto técnico a la composición reclamada. Además, la reivindicación 1 tampoco es clara cuando menciona el término “alrededor de”, que es ambiguo e impreciso y no delimita la invención. Adicionalmente, la reivindicación 1 no es clara cuando menciona: “*en donde la administración de dicha forma de dosificación oral sólida a un paciente humano con esclerosis múltiple proporciona uno o más de los siguientes parámetros farmacocinéticos*”, el cual podría entenderse como parte de un método de tratamiento no patentable a la luz de la normatividad vigente. Se sugiere delimitar correctamente la composición de interés.

La reivindicación 3 no es clara cuando menciona: “*en donde las microtabletas en forma no recubierta tienen un diámetro promedio de 2mm*”, ya que esto se relaciona con la forma final del producto. Tal como se mencionó en ocasión anterior, en la descripción se aprecia que el número de tabletas deseadas puede variar entre 35 y 55 tabletas y los parámetros medidos (AUC, C_{max} , dureza, flujo) no son producto del número de tabletas, comprobándose que no es una característica esencial de la invención. Se sugiere eliminar dicha reivindicación.

La reivindicación 5 no es concisa, cuando menciona: “*en donde la tableta está recubierta con un recubrimiento que comprende copolímero de ácido metacrílico – acrilato de metilo o copolímero de ácido metacrílico – acrilato de etilo*”, ya que con esta definición se podrían presentar múltiples opciones de distintas composiciones que no tienen sustento en el capítulo descriptivo. Se sugiere delimitar correctamente la composición de interés.

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 7 de febrero de 2012, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:



Oficio N° 7417 de 24 de junio de 2020

Ref. Expediente N° 14196527

Estado de la técnica			
Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US2009304790	“Controlled release pharmaceutical compositions comprising a fumaric acid ester”	10/Diciembre/2009
D2	Mužíková, J., & Nováková, P. Drug Development and Industrial Pharmacy	“A Study of the Properties of Compacts from Silicified Microcrystalline Celluloses.”	Julio/2007

El documento D1¹ divulga composiciones farmacéuticas de liberación controlada que comprenden ésteres de ácido fumárico y por tanto adecuadas contra patologías tales como enfermedades hiperproliferativas, inflamatorias, autoinmunes y psoriasis, entre otras (resumen, párr. [0108], [0111], [0094], [0115] y [0173]).

El documento D2² enseña el estudio de la resistencia a la tracción y el tiempo de desintegración de los compactos hechos de celulosas microcristalinas silicificadas, Prosolv SMCC 90 y Prosolv HD 90, en función de la fuerza de compresión, la adición de dos tipos de lubricantes y dos ingredientes activos (abstract).

5. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

5.1. Nivel inventivo (Art 18 D486)

La reivindicación 1 consiste en: “una forma de dosificación oral sólida que comprende una composición farmacéutica en la forma de una cápsula que comprende una pluralidad de microtabletas, en donde cada una de las microtabletas comprende (i) fumarato de dimetilo en una cantidad de 65% p/p de la microtableta excluyendo el peso de cualquier componente de recubrimiento, (ii) un diluyente en una cantidad de 29% p/p de la microtableta excluyendo el peso de cualquier componente de recubrimiento, en donde el diluyente es celulosa microcristalina silificada de alta densidad con un tamaño de partícula medio alrededor de 90 μM, (iii) un desintegrante en una cantidad de 5% p/p de la microtableta excluyendo el peso de cualquier componente de recubrimiento, en donde el desintegrante es croscarmelosa sódica, (iv) un lubricante en una cantidad de 0.5% p/p de la microtableta excluyendo el peso de cualquier componente de recubrimiento, en donde el lubricante es estearato de magnesio, (v) un deslizante en una cantidad de 0.6% p/p de la microtableta excluyendo el peso de cualquier componente de recubrimiento, en donde el deslizante es dióxido de silicio coloidal anhidro... en donde el deslizante es dióxido de silicio coloidal anhidro, en donde la cantidad de fumarato de dimetilo en la forma de dosificación sólida es 240 mg” (Radicado N° 14-196527-00014-0000 del 19 de mayo de 2016).

Tabla 1. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
forma de dosificación oral sólida	Forma de dosificación oral (párr. [0114] y [0173])	Formas de dosificación oral (pág. 776, col. derecha)
en la forma de una cápsula que comprende una	Gránulos con o sin recubrimiento (párr. [0111])	No menciona

¹URL: https://lp.espacenet.com/publicationDetails/description?CC=US&NR=2009304790A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20091210&DB=EPODOC&locale=es_LP
² Mužíková, J., & Nováková, P. (2007). A Study of the Properties of Compacts from Silicified Microcrystalline Celluloses. Drug Development and Industrial Pharmacy, 33(7), pág. 775–781. Recuperado de: 10.1080/03639040601050197

Oficio N° 7417 de 24 de junio de 2020

Ref. Expediente N° 14196527

pluralidad de microtabletas		
fumarato de dimetilo en una cantidad de 65% p/p (240 mg)	Fumarato de dimetilo como principio activo que puede estar en el rango de 10 al 90 % (párr. [0094], [0108], [0111] y [0115]) 120 a 240 mg (párr. [0095])	No menciona
celulosa microcristalina silificada de alta densidad en una cantidad de 29% p/p	No menciona	celulosa microcristalina silificada de alta densidad (todo el documento)
croscarmelosa sódica en una cantidad de 5% p/p	No menciona	No menciona
estearato de magnesio en una cantidad de 0.5% p/p	estearato de magnesio en una cantidad de 0.2 al % p/p (párr. [0114])	0.5% de estearato de magnesio (pág. 779, fig. 2)
dióxido de silicio coloidal anhidro en una cantidad de 0.6% p/p	dióxido de silicio coloidal anhidro en una cantidad de 0.2 al 4 % p/p (párr. [0114])	No menciona

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, porque divulga composiciones farmacéuticas de liberación controlada que comprenden ésteres de ácido fumárico (tal como fumarato de dimetilo) y por tanto adecuadas contra patologías tales como enfermedades hiperproliferativas, inflamatorias, autoinmunes y psoriasis, entre otras (resumen, párr. [0108], [0111], [0094], [0115] y [0173]).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y lo revelado en el documento D1, consiste en la presencia de croscarmelosa sódica y celulosa microcristalina silificada.

No obstante dichas diferencias no proporcionan un efecto técnico sorprendente o inesperado, porque a partir de lo revelado en la descripción no es posible determinarlo. Tal como se discutió previamente, la presente invención no presenta ninguna evidencia de un efecto técnico superior o una mejoría demostrada frente a las composiciones que tienen el mismo principio activo del documento D1, porque según los ensayos del capítulo descriptivo, todo apunta a demostrar un efecto técnico asociado a un resultado a alcanzar, que no hace inventiva la invención, sino que está solamente cumpliendo características mínimas si se pretende comercializar dicha formulación. Lo anterior se sustenta en el ejemplo 1, cuando la solicitante menciona que: *“A pesar de que tiene menos excipientes tales como celulosa microcristalina (un aglutinante), la resistencia a la tracción del comprimido hecha con la mezcla B se mostró inesperadamente similar (o incluso alguna mejora) sobre aquella que se hace con la mezcla A”*.

Dicha resistencia a la tracción de un comprimido es simplemente un atributo rutinario que cualquier formulador (preformulador) busca para llegar a la forma farmacéutica más adecuada para administración, liberación, distribución, metabolismo o excreción y no es una característica técnica esencial que le otorgue ninguna ventaja superior a la composición farmacéutica. Por el contrario, las características técnicas sorprendentes deben ser evaluadas cuando una composición logra resultados inesperados respecto a la eficacia, efectividad sobre su diana farmacológica o cualquier otro parámetro que demuestre indiscutiblemente que se minimizaron o eliminaron efectos indeseados de la anterior formulación, o que se obtuvieron resultados no evidenciados anteriormente. Lo anterior es importante porque el mismo documento D1 demuestra que las formulaciones allí descritas *“permiten una reducción de los efectos secundarios gastrointestinales relacionados”* y por lo tanto no se encuentra algún atributo superior de las presentes formulaciones frente a tales del arte previo D1.

Oficio N° 7417 de 24 de junio de 2020

Ref. Expediente N° 14196527

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo modificar las formulaciones orales reveladas en el documento D1, para proveer composiciones de fumarato de dimetilo alternativas a las conocidas en el estado del arte?

Sin embargo, el documento D2 ya realizaba plenas sugerencias en el tipo de excipientes tal como la celulosa microcristalina silificada, para así llegar a la presente invención. En el documento D2 se realiza todo un estudio que implica la utilización de celulosa microcristalina silificada en formas de dosificación sólidas y que promueven mejoras en los parámetros físicos y fisicoquímicos de los mismos, pues se obtienen comprimidos con una mayor disminución de la resistencia de los comprimidos, un aumento en el tiempo de desintegración influenciado por la presencia de excipientes como el que hace la diferencia con el documento D1, es decir la celulosa microcristalina silificada de alta densidad (ver abstract, pág. 778, “*RESULTS AND DISCUSSION*” y figuras 1 y 2).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia al observar el empleo de excipientes para mejorar las propiedades de los comprimidos, tal como la celulosa microcristalina silificada de alta densidad del documento D2, habría podido adicionar dicha característica en las composiciones sólidas del documento D1, y así llegar al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Dado que las reivindicaciones 2 a 6 no contemplan características que hagan inventiva la solicitud, se considera que tampoco cumplen el requisito de nivel inventivo.

6. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US2009304790	1 a 6	Nivel Inventivo
D2	Mužíková, J., & Nováková, P. Drug Development and Industrial Pharmacy	1 a 6	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presenta un nuevo capítulo reivindicatorio deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única y la Dirección de Nuevas Creaciones seguirá el procedimiento descrito en el numeral 1.2.2.5.1.

Oficio N° 7417 de 24 de junio de 2020

Ref. Expediente N° 14196527

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 7417 de 24 de junio de 2020

Ref. Expediente N° 14196527

**INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD**

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
14196527		1°		2°		3°		Revoca	X
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2013/024946		6 de febrero de 2013							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
07 de febrero de 2012				X					
Solicitante									
BIOGEN MA INC									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 6
Palabras clave utilizadas	DIMETHYL FUMARATE; COLLOIDAL SILICON DIOXIDE; CROSCARMELLOSE SODIUM; CROSPVIDONE; PROSOLV SMCC® 50; PROSOLV SMCC® 90; PROSOLV SMCC® HD90; PROSOLV SMCC® 90 LM.
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: A61K 31/225
	CPC:

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)					
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP(¹)	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado(²)
EPO	US2009304790	10/Diciembre/2009	1 a 6	(resumen, párr. [0108], [0111], [0094], [0115] y [0173]).	Y
Google	Mužíková, J., & Nováková, P. Drug Development and Industrial Pharmacy	Julio/2007	1 a 6	(ver abstract, pág. 778, "RESULTS AND DISCUSSION" y figuras 1 y 2).	Y
EPO	WO2006037342	13/Abril/2006	N/A	N/A	A
	WO2010079222	15/Julio/2010	N/A	N/A	A
EPO Y ORBIT	WO2011100589	18/Agosto/2011	N/A	N/A	A
EPO	US2008300217	04/Diciembre/2008	N/A	N/A	A
PATBASE	US2003018072	23/Enero/2003	N/A	N/A	A
EPO Y ORBIT	US2010048651	25/Febrero/2010	N/A	N/A	A
PATBASE Y USPTO	WO2005023241	17/Marzo/2005	N/A	N/A	A
USPTO	WO2010126605	04/Noviembre/2010	N/A	N/A	A
USPTO	WO2010079221	15/Julio/2010	N/A	N/A	A
EPO Y PATBASE	WO2007042034	19/Abril/2007	N/A	N/A	A

Oficio N° 7417 de 24 de junio de 2020

Ref. Expediente N° 14196527

EPO Y USPTO	WO2006037342	13/Abril/2006	N/A	N/A	A
EPO Y ORBIT	WO03080034	02/Octubre/2003	N/A	N/A	A
EPO	US6537584	25/Marzo/2003	N/A	N/A	A
	US5484610	16/Enero/1996	N/A	N/A	A
(1) Cita completa literatura no patente (LNP)					
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.					
O					
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.					
(2) Categorías de documentos citados					
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.			“T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.		
Fecha del reporte de búsqueda: 08/Junio/2020					
Examinador: NELSON RICARDO VELASCO GONZÁLEZ					