

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 78524

Ref. Expediente N° 14196527

Por la cual se deniega una Patente de Invención

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 26 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 5 de septiembre de 2014, con el N° 14196527-00000-0000, por BIOGEN MA INC, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “FORMAS DE DOSIFICACIÓN ORALES SÓLIDAS QUE CONTIENEN FUMARATO DE DIMETILO”, que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2013/024946 del 6 de febrero de 2013.

SEGUNDO: Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 714 el 12 de diciembre de 2014, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 7417, notificado el 24 de junio de 2020, se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

CUARTO: Que el solicitante mediante escrito radicado bajo el N° 14196527 el 27 de octubre de 2020, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó las reivindicaciones 1 a 5 que reemplazan las originalmente presentadas, atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo. Se acepta este último capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

QUINTO: Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina “*Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial.*”

SEXTO: Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 5 incluidas en el radicado bajo el N° 14196527 el 27 de octubre de 2020, no cumplen el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

6.1 Objeto de la invención

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).

Resolución N° 78524

Ref. Expediente N° 14196527

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 μ M, (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 la cantidad de fumarato de dimetilo en la forma de dosificación sólida es 240 mg (reivindicación 1).

6.2 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 encontró el siguiente documento que anticipa el objeto de esta solicitud:

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	Mužiková, 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 silificadas, 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).

6.3 Examen de Patentabilidad (Art. 14 D486)

Nivel inventivo (Art18 D486)

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 Mužiková, 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

Resolución N° 78524

Ref. Expediente N° 14196527

Según lo dispuesto en el artículo 18 de la Decisión 486: “Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”.

En el presente caso, la forma de dosificación oral sólida reclamada en la solicitud no tienen nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 está referida a: *“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 28,9% p/p de la microtableta excluyendo el peso de cualquier componente de recubrimiento, en donde el diluyente es celulosa microcristalina silicificada que tiene un tamaño de partícula promedio por difracción por láser de 60 µm y una densidad volumétrica que oscila de 0,38 a 0,50 g/cm3 o celulosa microcristalina silicificada de alta densidad con un tamaño de partícula medio de 90 µm, (iii) un desintegrante en una cantidad de 5,0% 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; y (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 dichas microtabletas cada una tiene una resistencia a la tensión de 2,0 a 5,0 MPa a una presión de compactación aplicada de 100 MPa; y en donde la cantidad de fumarato de dimetilo en la forma de dosificación oral sólida es 240 mg”* (Radicado No. 14196527 el 27 de octubre de 2020)

La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 1, y las reveladas en los documentos D1 y D2 que representan el estado de la técnica:

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 pluralidad de microtabletas	Gránulos con o sin recubrimiento (párr. [0111])	No menciona
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 silicificada de alta densidad en una cantidad de 28,9% p/p	No menciona	celulosa microcristalina silicificada 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

Resolución N° 78524

Ref. Expediente N° 14196527

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 y en la pluralidad de microtabletas.

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.

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). Adicionalmente, cualquier persona medianamente versada en la materia habría podido



Resolución N° 78524

Ref. Expediente N° 14196527

acudir a la bibliografía básica ³ y observar que proponer formulaciones con una carga alta de fumarato de dimetilo se considera plenamente conocido en el estado del arte y no constituye tampoco un avance técnico, pues se conocen productos que se comercializan con cantidades de dosificación de 240 mg de dicho principio activo.

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 5 no contemplan características que hagan inventiva la solicitud, se considera que tampoco cumplen el requisito de nivel inventivo.

El solicitante manifiesta en el radicado No. 14196527 el 27 de octubre de 2020, que la presente solicitud sí cumple el requisito de nivel inventivo y presenta los siguientes argumentos a favor de la misma:

1) En primer lugar, el solicitante manifiesta que D1 se encuentra dirigido a una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo uno o más ésteres de ácido fumárico seleccionado entre di-(C1-C5) y mono-(C1-C5) ésteres de ácido fumárico, o una sal aceptable del mismo. En particular, D1 divulga composiciones farmacéuticas de liberación controlada que comprenden un éster de ácido fumárico como dimetilfumarato (DMF). El solicitante menciona tres características que diferenciarían a la presente solicitud con el documento D1 y que son: 1) La cantidad de principio activo, que según él no está revelada de manera explícita en el estado del arte; 2) la pluralidad de micropartículas y 3) la presencia de croscarmelosa sódica y celulosa microcristalina silificada. Por ello, el solicitante afirma que no existe motivación suficiente para tomar las enseñanzas del documento D1 y llegar a la presente invención.

2) Señala el solicitante, que: *“dichas diferencias permiten que al aumentar la carga del fármaco en cada microtableta que se va a colocar en una cápsula, se puede proporcionar más fármaco en una sola cápsula. Por lo tanto, sería necesario administrar menos cápsulas (que contienen microcomprimidos) a un paciente al día y lograr la misma cantidad o incluso un aumento en la cantidad de fármaco administrado”*.

3) El solicitante señala, que el documento D2 no enseña ni sugiere en ninguna parte del documento un microcomprimido, y mucho menos un microcomprimido en donde el compuesto activo es DMF, y en donde además este comprende una alta carga de fármaco tal como 65% p/p, o contenido en una cápsula. De hecho, a pesar de que D2 divulga tabletas que comprenden celulosa microcristalina silificada, en ninguna parte de este documento se enseña o sugiere comprimidos que contienen celulosa microcristalina silificada que pueden alcanzar una carga de fármaco tan alta como 65% p/p, y mucho menos con DMF como ingrediente activo.

Frente a tales argumentos, esta Superintendencia se permite aclarar, respectivamente, lo siguiente:

1) En primer lugar es necesario reiterar lo ya mencionado en el análisis de patentabilidad, en el sentido de que D1 sí realiza motivaciones suficientes para poder

³ Ver por ejemplo solicitud No. US20090304790 que son formulaciones similares, en donde la cantidad de fumarato de dimetilo puede estar en un 65%, también, la cantidad de 240 mg.

Resolución N° 78524

Ref. Expediente N° 14196527

llegar a la materia reivindicada en la presente solicitud. El anterior argumento se basa en el hecho, de que el documento D1 claramente enseña formas de dosificación orales (párr. [0114] y [0173]), que pueden estar compuestas por gránulos con o sin recubrimiento (párr. [0111]), el principio activo fumarato de dimetilo, que puede estar en el rango de 10 al 90 % (párr. [0094], [0108], [0111] y [0115]), 120 a 240 mg (párr. [0095]), y como excipientes: 1) estearato de magnesio en una cantidad de 0.2 al % p/p (párr. [0114]); 2) dióxido de silicio coloidal anhidro en una cantidad de 0.2 al 4 % p/p (párr. [0114]), entre otros. La diferencia radicaría en que no menciona explícitamente las palabras “pluralidad de microtabletas” y no se emplean los mismos excipientes en la formulación, pero también como se señaló previamente, en la bibliografía básica se puede establecer que el hecho de emplear microtabletas está plenamente establecido para formulaciones que contienen carga alta de fumarato de dimetilo (ver párrafo [0006] del documento pie de página ⁴, entre otros).

2) Así las cosas y en consonancia con lo anteriormente señalado, en el capítulo descriptivo no se puede establecer una ventaja técnica que sustente el nivel inventivo, ya que la propuesta de carga del 65% de fumarato de dimetilo también está plenamente identificada como rutinaria o común para este tipo de formulaciones. Razón por la cual no se puede establecer el efecto sorprendente o inesperado de emplear tal proporción o la cantidad de dosificación.

3) Frente al documento D2, también como se discutió previamente, si bien no se trata de un documento que pueda considerarse el más cercano a la materia reclamada en la presente solicitud, sí se realiza todo un estudio que implica la utilización de celulosa microcristalina silificada en formas de dosificación sólidas y que evidencia que se 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). Por lo tanto, el documento D2 complementa las enseñanzas del documento D1 y se habría podido proponer formas de dosificación como las reclamadas en la presente solicitud. Por lo tanto, no se puede reconocer el requisito de nivel inventivo.

En conclusión, teniendo en cuenta que los argumentos de la solicitante no desvirtúan de manera alguna las objeciones a la patentabilidad ya sustentada, el Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE

ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada “FORMAS DE DOSIFICACIÓN ORALES SÓLIDAS QUE CONTIENEN FUMARATO DE DIMETILO”.

⁴ Ver solicitud No. US20090304790. Disponible en:
https://lp.espacenet.com/publicationDetails/description?CC=US&NR=2009304790A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20091210&DB=EPODOC&locale=es_LP



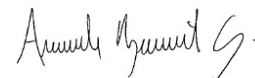
Resolución N° 78524

Ref. Expediente N° 14196527

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a BIOGEN MA INC, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 7 de diciembre de 2020



ANDRÉS BARRETO GONZÁLEZ
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Firmado digitalmente
por: ANDRÉS
BERNARDO BARRETO
GONZÁLEZ
Fecha: 2020.12.07
12:01:15 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.

