

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 21628

Ref. Expediente N° 14196527

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. 78524 del 7 de diciembre de 2020, la Superintendencia de Industria y Comercio denegó patente de invención a la creación denominada: “FORMAS DE DOSIFICACIÓN ORALES SÓLIDAS QUE CONTIENEN FUMARATO DE DIMETILO”, 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 25 de enero de 2021 con el No. NC2021/0000792, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, la sociedad BIOGEN MA, INC, interpuso recurso de reposición contra la citada Resolución, con fundamento en los argumentos que a continuación se sintetizan:

2.1. Modificaciones presentadas

La recurrente informa que presenta un nuevo capítulo reivindicatorio, compuesto por 5 reivindicaciones, según el cual “(...) se ha introducido una nueva característica esencial relacionada con el diámetro de las microtabletas. Esta es una característica física de las microtabletas que diferencia aún más la forma de dosificación oral reivindicada del arte previo. Esta restricción tiene soporte en el párrafo [0178]capítulo descriptivo (...)”

2.2. Sobre el Nivel Inventivo

2.2.1. Del análisis de las invenciones relacionadas con composiciones farmacéuticas

La recurrente dice que “(...) deseo expresar mi preocupación ya que últimamente en las invenciones del área farmacéutica todo se reduce a “actividades de rutina” como se evidencia en los siguientes extractos. Si todo se reduce a actividades de rutina, no vemos de que manera una invención pueda llegar a ser patentable con esta aproximación tan simplista de los examinadores (...) Vemos con preocupación que los examinadores simplifican al extremo todo lo que tenga que ver con composiciones farmacéuticas sin tener en cuenta en lo más mínimo los retos a los que se enfrenta un inventor en el desarrollo de este tipo de composiciones. Agradecemos a su despacho que se evalúe juiciosamente este Recurso de Reposición y se de el peso justo a todos y cada uno de los argumentos aquí expuestos.”

2.2.2. Sobre el documento D1

Expone que dicho documento “(...) divulga una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo uno o más ésteres de ácido fumárico seleccionado

Ref. Expediente N° 14196527

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). Sin embargo, y pese a que el documento del arte previo citado se encuentra relacionado con el mismo campo técnico de la presente invención, a la luz del documento D1, una persona medianamente versada en la materia no habría podido haber llegado a la forma de dosificación acá reivindicada con una expectativa de éxito razonable, ni tampoco esperar que dicha forma tuviera propiedades ventajosas como se describirá posteriormente en este escrito. Por ejemplo, D1 no divulga en ninguna parte del documento una cápsula que contenga una pluralidad de microtabletas, mientras que la presente invención se encuentra dirigida a una forma de dosificación oral sólida que comprende una composición farmacéutica en la forma de una cápsula que comprende una pluralidad de microtabletas.”

De igual forma, expresa que “Asimismo, D1 no enseña ni sugiere que cada microtableta contiene un alto contenido de DMF, mientras que la presente invención reclama un 65% p/p de DMF en el microtableta, por lo que la cantidad total de DMF en la cápsula es de 240 mg. Además, en este punto vale la pena resaltar que los ejemplos 1, 2, 16, 17 y 29 de D1 divulgan tabletas que tienen 10 mm de diámetro (contrario a los 1 a 3 mm de la presente invención), e incluso con dicho diámetro, las tabletas de D1 lograron una carga máxima de 46% p/p de DMF.”

Adicionalmente, argumenta que “(...) aunque D1 divulga cápsulas, dicho documento menciona que estas se encuentran llenas de gránulos o microcristales que contienen fármaco (párrafo [0113]; ejemplos 3 y 5). En particular, el ejemplo 3 de D1 divulga que los gránulos o microcristales se cargan en cápsulas de HPMC y estas cápsulas tienen un recubrimiento entérico. No obstante, la presente invención reclama microtabletas compactas y no granulados. Por último, y como lo señala el examinador, la presente invención reclama que las microtabletas comprenden croscarmelosa sódica y celulosa microcristalina silificada, sin embargo, D1 no menciona dichos excipientes, y en el mejor de los casos menciona que la sustancia activa que está incrustada en una matriz contiene celulosa y derivados de celulosa que incluyen celulosa microcristalina, lo cual no es lo mismo que la celulosa microcristalina silificada.”

2.2.3. Sobre la anterioridad D2

En este punto expone que “(...) D2 no enseña ni sugiere en ninguna parte del documento un microtableta, y mucho menos un microtableta 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. En el mejor de los casos D2 divulga tabletas que contienen celulosa microcristalina silificada, las cuales contienen un máximo de solo 50% de ingrediente activo, cuyo ingrediente activo es ácido ascórbico o ácido acetilsalicílico. Adicionalmente, los compactos descritos en D2 son tabletas de 13 mm de diámetro, mientras que la presente invención reclama microtabletas con un diámetro de 1 mm a 3 mm, por lo que para cualquier persona medianamente versada en la materia es totalmente claro que D2 no describe ningún compacto en forma de microtableta. Sin embargo, D2 no supera las falencias de D1 mencionadas con anterioridad, ya que dicho documento en ninguna parte enseña o sugiere un microtableta, es decir compactos que tienen un diámetro de aproximadamente 1 a 3 mm con un alto contenido de DMF, como el 65% p/p. Además, vale resaltar que la materia divulgada por D2 es completamente diferente a la forma de dosificación de la presente invención, por lo que una persona medianamente versada en

Ref. Expediente N° 14196527

la materia tan solo basándose en las enseñanzas de D2 no podría llegar a la presente invención de ninguna manera, ya que dicho documento divulga unas tabletas que comprenden un principio activo diferente a la de la invención, que incluso químicamente hablando de seguro tienen propiedades y estructura nada similares, por lo que la única manera para que dicha persona llegase a la materia reclamada es que esta llevase a cabo una experimentación exhaustiva para así saber si una forma de dosificación oral sólida que comprende una composición farmacéutica en la forma de una cápsula que comprende una pluralidad de microtabletas es estable y tiene una actividad.”

2.2.4. Problema técnico objetivo

La recurrente plantea su propio problema técnico: “¿cómo proporcionar un microtableta en una cápsula para aumentar la carga de fármaco en un microtableta, sin detrimento de la idoneidad del microtableta para su uso en base a su resistencia y estabilidad?”

2.2.5. Análisis efectuado

Al respecto, la recurrente asegura que “Así las cosas, es completamente claro que la materia reclamada por la presente invención no es obvia a la luz de D2, y mucho menos a la luz de la combinación de enseñanzas de D1 y D2, ya que D2 no logra cubrir las falencias que D1 comprende. Por ejemplo, ni D1 ni D2 divulgan microtabletas. Adicionalmente, D1 no enseña ni sugiere que cada microtableta contiene un alto contenido de DMF (65% p/p), mientras que D2 ni siquiera menciona un contenido de DMF. Además, D1 no menciona la presencia de la celulosa microcristalina silificada y a pesar de que D2 la menciona en una composición no lo hace en microtabletas (...).”

2.2.6. Preguntas

La recurrente plantea una serie de preguntas:

¿Por qué razón una persona medianamente versada en la materia a partir de D1 escogería la DMF de una tableta de 10 mm y la formularía en un microtableta de 1 mm a 3 mm? Y si hipotéticamente dicha persona hubiese formulado un microtableta que comprende el DMF, sin existir claramente ninguna motivación,

¿Por qué razón una persona medianamente versada en la materia escogería específicamente la celulosa microcristalina silificada de una formulación que comprende como principio activo ácido ascórbico o ácido acetilsalicílico? Y si hipotéticamente dicha persona hubiese escogido específicamente la celulosa microcristalina silificada (no vemos ninguna razón por la cual lo hubiese hecho),

¿Por qué una persona medianamente versada en la materia estaría “motivado” a combinar dicho compuesto con DMF, cuando no hay una sola sugerencia que al menos indique o sugiera que tal combinación era beneficiosa?

2.2.7. Documento adjuntado

Adjunta el artículo de Sun et al., asegurando que “Ahora bien, en este punto me permito llamar la atención del Examinador respecto al artículo “Development of high drug load tablet formulation base don assessment of poder manufacturability: moving towards quality by design”¹, el cual muestra que el lograr una resistencia a la tracción adecuada cuando se formula un compacto con alto contenido de fármaco es completamente imprevisible. Si bien dicho artículo no enseña ni sugiere ningún microtableta, este describe los desafíos asociados con el desarrollo de una formulación en tabletas de alta carga de medicamentos (...).”

Ref. Expediente N° 14196527

También menciona (refiriéndose a la fig. 5) que allí se evidencia que “(...) al usar celulosa microcristalina silicificada (Prosolv HD90) en el proceso de compresión directa, Sun no logró las propiedades deseables de formación de comprimidos (por ejemplo, propiedades de flujo), incluso cuando la cantidad de activo era solo del 50% en peso.”

2.2.8. Efecto técnico

Al respecto, argumenta que “Particularmente, la presente invención comprende un efecto técnico relacionado con las múltiples diferencias entre la invención y D1, ya 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, esto permite administrar menos cápsulas (que contienen microtabletas) a un paciente al día y lograr la misma cantidad o incluso un aumento en la cantidad de fármaco administrado.”

También afirma que “En la presente invención, es claro que el aumento de carga de fármaco en microtabletas mientras se mantiene la resistencia a la tracción si es una evidencia del efecto sorprendente de la invención. Nuevamente, el examinador reduce la invención a lo que él considera que, si es un efecto sorprendente, ignorando por completo todas las ventajas de la misma.”

Finalmente, recuerda que ninguno de los documentos citados proporciona el efecto que se evidencia con las composiciones de la invención denegada, razón por la cual no hay motivación para usarlos como documentos pertinentes para motivar a la persona versada en la materia y “Por todo lo anterior, es completamente claro que la presente invención tiene un efecto técnico asociado a las características esenciales de la invención, las cuales no son divulgadas ni en D1 ni en D2. De hecho, como bien se conoce, una invención no tiene nivel inventivo cuando la combinación de los elementos que proveen la solución está revelada en el estado de la técnica, sin embargo, esto no ocurre en el presente caso, ya que la forma de dosificación oral tiene características que implican una composición distinta y además un avance técnico comparado con el arte previo.”

TERCERO: Que para resolver el recurso interpuesto, de conformidad con el artículo 80 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo, se atenderán “todas las peticiones que hayan sido oportunamente planteadas y las que surjan con motivo del recurso”.

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

3.1. Modificaciones presentadas

Se aceptan las nuevas reivindicaciones 1 a 5, ya que estas no implican ampliación de la materia inicialmente presentada, de acuerdo con el art. 34 de la Decisión 486. Igualmente, la recurrente paga por la modificación voluntaria que realiza, evidenciada por el recibo de caja No. 6011 del 25 de enero de 2021.

3.2. Nivel inventivo

3.2.1. Del análisis de las invenciones relacionadas con composiciones farmacéuticas

En este punto, se informa que en ningún momento se está simplificando o tomando a la ligera el análisis de las composiciones farmacéuticas, ya que los exámenes se realizan teniendo en cuenta el tenor de las reivindicaciones, su comparación con el estado de la técnica encontrado y siguiendo el método “problema solución”.

Ref. Expediente N° 14196527

Se recuerda que una composición farmacéutica debe caracterizar por sus componentes específicos (ingrediente activo + auxiliares de formulación), así como la proporción de éstos que son los que proporcionan el efecto técnico que se reclama.

Así las cosas, si hay alguna combinación de documentos que da las sugerencias para llegar a la materia reclamada, se considera obvia y carente de nivel inventivo, tal como se explicará.

En conclusión, la apreciación de la recurrente no es de recibo por parte de este Despacho.

3.2.2. Sobre el documento D1

En este punto, se le informa a la recurrente que el documento D1 (WO2009304790) describe composiciones farmacéuticas que comprenden cápsulas que contienen gránulos (pár. 111-113) que comprenden:

- a. 10-90%, en peso (pár. 100) de fumarato de dimetilo (reiv. 27)
- b. Estearato de magnesio
- c. Dióxido de silicio coloidal
- d. Etilcelulosa

A párrafos 117-118 se enseña que las dosificaciones pueden oscilar entre 240-1080 mg en una dosis, es decir, ya se ponderaba la dosis que se reclama en la solicitud. Igualmente, se enseña que la forma preferida son cápsulas.

Se recuerda que la resistencia a la tensión, presión de compactación y diámetro promedio son resultados a alcanzar, razón por la cual no se consideran características esenciales de la composición denegada.

Por lo tanto, la diferencia encontrada es la presencia de microtabletas con celulosa silicificada.

Se le recuerda a la recurrente que la Resolución acá recurrida afectó a la invención denegada por nivel inventivo, así que es obvio decir que hay diferencias entre el estado de la técnica más cercano y la materia en estudio.

Así las cosas no hubo mala interpretación por parte de esta oficina de las enseñanzas plasmadas en el documento D1, el cual sigue considerándose como el estado de la técnica más cercano al revelar cápsulas rellenas con granulados que contienen fumarato de dimetilo en altas dosis, junto con auxiliares de formulación aceptables.

3.2.3. Sobre la anterioridad D2

Se le aclara a la recurrente que la anterioridad D2 (*Muzikova & Novakova*) se relaciona con la utilización de celulosas silicificadas en formulaciones farmacéuticas, de forma particular se realiza todo un estudio que implica la utilización de celulosa microcristalina silicificada 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 silicificada de alta densidad (ver abstract, pág. 778, “RESULTS AND DISCUSSION” y figuras 1 y 2).

Por lo tanto, sería obvio incluir las enseñanzas de D2 dentro de las composiciones de D1 para llegar a las composiciones reclamadas y que las mismas tuviesen propiedades deseables.

Ref. Expediente N° 14196527

Vale la pena aclarar que la anterioridad D2 es aquella que complementa las enseñanzas faltantes de D1, razón por la cual no es importante que contenga sugerencias sobre microtabletas, la carga o el tipo de activo utilizado, que ya se encuentran presentes en el documento más cercano a la invención, es decir, la anterioridad D1.

En conclusión, la anterioridad D2 sí es relevante para afectar el nivel inventivo de la materia denegada.

3.2.4. Problema técnico objetivo

Se le recuerda a la recurrente que el problema técnico objetivo es producto de contrastar las diferencias encontradas de la invención frente al estado de la técnica más cercano y si éstas proporcionan algún tipo de efecto real, apreciable y medible. Así las cosas, al no encontrarse un efecto asociado al tipo de relleno de las tabletas de la invención, se insiste que el problema técnico objetivo es la proporción de composiciones alternativas a las ya conocidas en D1.

Se recuerda que la materia reclamada trata de una multiplicidad de microtabletas contenidas en una cápsula, por lo tanto, el mencionar una microtableta como objeto de la solicitud es técnicamente incorrecto, razón por la cual el problema planteado por la recurrente no es de recibo por parte de este Despacho.

3.2.5. Análisis efectuado

Se le aclara a la recurrente que, antes de la fecha de prioridad reclamada, ya existían cápsulas rellenas de un granulado de alta dosificación de dimetilfumurato y excipientes como celulosas, lubricantes y deslizantes (D1), así como la inclusión de celulosa silicificada dentro de composiciones sólidas con el fin de disminuir su resistencia (D2); por lo tanto, la persona versada en la materia estaría en capacidad de combinar sus enseñanzas para llegar a la materia reclamada de manera obvia y con la expectativa de que las tabletas obtenidas fuesen adecuadas.

3.2.6. Preguntas

Se le responde al solicitante:

- Se recuerda que D1 ya reclamaba composiciones muy similares a las denegadas, a saber, cápsulas rellenas de un granulado sólido de alta dosificación, junto de deslizantes, agentes de relleno y lubricantes, por lo tanto, la persona versada en la materia intentaría buscar un relleno en forma de microtabletas (muy similares a un granulado) ya que el tamaño de las partículas sería parecido.
- Se aclara que las enseñanzas de D2 hace diferentes pruebas con diferentes activos y diferentes auxiliares en formas compactas, entonces, sí sería muy probable intentar probar la celulosa silicificada de D2 en las composiciones de D1 con la expectativa de disminuir la resistencia de los comprimidos.
- En concordancia con lo anterior, al conocerse las propiedades ventajosas de la celulosa silicificada de D2 en dos activos diferentes en formas compactadas, sería obvio probarlas con DMF con el fin de buscar composiciones adecuadas.

3.2.7. Documento adjuntado

El anexo (Sun), se relaciona con tabletas del compuesto AMG458 donde se indica el reto de comprender el medicamento y sus propiedades mecánicas, así como la de los excipientes para llegar al éxito o al fracaso de la operación del tableteo; se prioriza la utilización de gránulos de placebo para guiar a una desarrollo de una forma terminada. Por lo tanto, se ratifica lo que conoce una persona versada en la materia, o sea, para llegar a una forma farmacéutica siempre se necesitan una serie de pruebas de los

Ref. Expediente N° 14196527

componentes que la pueden conformar. Sin embargo, se recuerda que no se hacen pruebas de tableteo con la celulosa silicificada, sino pruebas de fluidez del granulado.

Igualmente, se recuerda que D2 ya enseñaba la disminución de la resistencia de las tabletas, gracias a la presencia de la celulosa silicificada, por lo tanto, ya sería un buen punto de partida para probar con el activo DMF y modificar las composiciones de D1.

En conclusión, el documento de Sun et al, enseña que hay que probar diferentes auxiliares al momento de formular un activo, entre ellos la celulosa silicificada, lo cual apoyaría la línea argumentativa del Despacho que indica la utilización obvia de dicho relleno en composiciones de DMF

3.2.8. Efecto técnico

En este punto, se recuerda que al revisar la descripción y los ejemplos se tiene que:

- La tabla 1 del ejemplo 1 enseña la comparación entre formulaciones con la celulosa silicificada versus aquella que no la tiene, dando como resultado una resistencia similar
- En los ejemplos 2 a 6 se describe la fabricación de diferentes composiciones de la invención y se miden diferentes propiedades de compactación y densidad.
- El ejemplo 7 se demuestra que la cápsula de 240 mg es bioequivalente a dos dosis de cápsulas de 120 mg.

Es decir, las formulaciones de la invención son bioequivalentes a aquellas con dosificación menor y que tienen una resistencia similar a aquellas con otros auxiliares, lo que significa que son adecuadas para su administración a pacientes, pero no significa que proporcionen un efecto mejorado o sorprendente que el de las composiciones ya conocidas en D1 que ya sugieren la dosificación de 240 mg una vez al día (par. 117-118). Asimismo, D2 ya anticipaba el efecto de la celulosa silicificada para bajar la resistencia final de las tabletas que la contienen.

Igualmente, se aprecia que no hay un efecto real asociado a la presencia de microtabletas dentro de la composición.

En conclusión, no se ve un efecto asociado a incluir microtabletas con celulosa silicificada dentro del contenido de la cápsula reclamada.

Con fundamento en las anteriores consideraciones,

Resolución N° 21628

Ref. Expediente N° 14196527

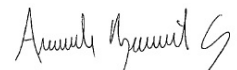
RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Confirmar la decisión contenida en la Resolución No. 78524 del 7 de diciembre de 2020, por medio de la cual se denegó una patente de invención.

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

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los 19 de abril de 2021



ANDRÉS BARRETO GONZÁLEZ
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Firmado digitalmente
por: ANDRES
BERNARDO BARRETO
GONZALEZ
Fecha: 2021.04.19
23:02:47 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.

