

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 79608

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-158421

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en el artículo 3, numeral 26, del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 04 de julio de 2013, con el N°. 13-158421-00000-0000, por la sociedad Archivel Farma, SL, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "FORMULACIÓN DE LIPOMOSAS ADECUADA PARA TRATAR O PREVENIR LA TUBERCULOSIS", que corresponde a la solicitud internacional PCT/EP2012/050080 del 04 de enero de 2012.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 680 del 29 de noviembre de 2013, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N°. 15829 y notificado por fijación en lista el 06 de enero de 2015 se requirió a la 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 la solicitante mediante escrito radicado bajo el N°. 13-158421-00012-0000 del 01 de abril de 2015, respondió oportunamente el requerimiento formulado, y presentó nuevas reivindicaciones 1 a 17 que reemplazan las originalmente presentadas, atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo. Se aceptó el nuevo 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 las reivindicaciones 1 a 17 contenidas en el radicado 13-158421-00012-0000, no cumplen con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:79608

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-158421

6.1. Objeto de la invención

El problema técnico se refiere a la necesidad de proporcionar formulaciones de alta biodisponibilidad y eficiencia para tratar o prevenir la tuberculosis. Para solucionar este problema la solicitud presenta formulaciones de liposomas de tamaño de partícula promedio inferior a las del estado de la técnica que comprenden fragmentos de una cepa del complejo de M. tuberculosis, una cepa de la tuberculosis complejo Mycobacterium, suspensiones y composiciones farmacéuticas que las contienen.

6.2. Determinación del estado de la técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad invocada, es decir el 04 de enero de 2011.

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

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	EP1690549	"Immunotherapeutic agent which is used for the combined treatment of tuberculosis together with other pharmaceuticals"	16/Agosto/2006
D2	Proc. Natl. Acad. Sci. USA	"Procedure for preparation of liposomes with large internal aqueous"	12/Junio/1978
D3	American Society for Microbiology	"A Multicistronic DNA Vaccine Induces Significant Protection against Tuberculosis in Mice and Offers Flexibility in the Expressed Antigen Repertoire"	Octubre/2009
D4	Proc. Natl. Acad. Sci. USA	"Stabilization of lipid bilayer vesicles by sucrose during freezing"	Abril/1986

El documento D1¹ divulga un agente inmunoterapéutico, que se basa en fragmentos de pared celular de una cepa virulenta de Mycobacterium tuberculosis, un método de obtención de dicho agente, composiciones farmacéuticas que lo contienen y el uso del mismo para la preparación de un medicamento para el tratamiento combinado de la tuberculosis en asociación con otros fármacos (resumen).

El documento D2² divulga un método mediante el cual se forman vesículas grandes, unilamelares y oligolamelares, cuando se introduce un tampón acuoso en una mezcla de fosfolípidos y solvente orgánico, y el solvente orgánico se elimina posteriormente por evaporación bajo presión reducida. Estas vesículas se pueden hacer de diversos lípidos o mezclas de lípidos y tienen proporciones de volumen acuoso a volumen de lípidos 30 veces superiores a las proporciones de las preparaciones formadas por sonicación. Más importante aún, una fracción sustancial de la fase acuosa (hasta 65% en

¹http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=EP&NR=1690549&KC=&locale=en_EP&FT=E

²Procedure for preparation of liposomes with large internal aqueous space and high capture by reverse-phase evaporation. Francis Szoka, Jr., and Demetrios Papahadjopoulos. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. Vol. 75, No. 9, pp. 4194-4198, September 1978. Biochemistry. http://scholar.google.com/sci-hub.org/scholar?cluster=11697445776306138371&hl=es&as_sdt=0,5

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 79608

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-158421

concentraciones salinas bajas) es atrapada dentro de las vesículas, encapsulando incluso grandes macromoléculas de alta eficiencia. Por lo tanto, esta es una técnica relativamente simple que tiene ventajas únicas para encapsular valiosos materiales solubles en agua tales como drogas, proteínas, ácidos nucleicos y otros reactivos bioquímicos. Las vesículas producidas mediante el método descrito tienen las siguientes propiedades deseables: (i) la posibilidad de atrapar un gran porcentaje de material acuoso; (ii) una alta proporción de volumen acuoso/lípido; y (iii) una amplia variabilidad química de los componentes lipídicos (resumen y Col. 2, Párr. 2). El tamaño de las vesículas obtenidas por este método, sin embargo, parece depender la composición del lípido y el solvente. Las vesículas de evaporación en fase reversa (REV) formadas y compuestas por PtdGro/PtdCho (1:4) varían en tamaño de 100 a 300 nm vistas en micrografías (Fig. 1D).

El documento D3³ divulga una formulación de vacuna que contiene un polipéptido de PM $\approx$ 70 kDa que es HSP70 de *M. tuberculosis*, un polipéptido de PM $\approx$ 38 kDa, un polipéptido PM $\approx$ 30 kDa que es Ag85B de *M. tuberculosis*, un polipéptido de PM $\approx$ 10 kDa que es CFP10 de *M. tuberculosis* y un polipéptido de PM $\approx$ 70 kDa que es ESAT-6 de *M. tuberculosis* (Pág. 1467, Col. 2) y un tamaño de partículas pequeño que generan una vacuna de alta actividad y eficiencia (resumen). Este documento enseña además que incluir múltiples proteínas en una sola vacuna tiene la ventaja de que induce una respuesta más profunda que el uso de las mismas proteínas separadamente y motiva a ensayar diferentes combinaciones de antígenos inmunodominantes y seleccionar la mejor combinación posible para generar la protección más eficaz (Pág. 1474, Col. 1).

El documento D4⁴ divulga que se estudió, por microscopía electrónica de alta resolución RMN y mediante técnicas de ESR, la fusión inducida por el congelamiento y la salida de fosfatidilcolinas natural y sintética de vesículas pequeñas unilamelares (SUV) y la supresión de este proceso por sacarosa. Durante la congelación lenta de suspensiones de SUV en agua, el lípido se comprimió en un pequeño volumen intersticial y se transformó en un agregado multilamelar sin estructura vesicular. Cuando se congeló en solución de sacarosa, el lípido también se comprimió entre los cristales de hielo pero permaneció en forma de vesículas; y el tamaño de partícula fue de 20-50 nm (Pág. 2423, Col. izq., Párr. 4). Durante la congelación en ausencia de sacarosa, las vesículas fueron permeables a los iones. Estudios ESR mostraron que la fusión de las vesículas en ausencia de sacarosa es mucho mayor que cuando se congelaron por debajo de su t_c . Se concluye que el grado de alteración de la membrana depende de la movilidad de la membrana en el momento de la congelación y que la sacarosa ejerce su efecto protector por su unión a la membrana y/o porque afecta la estructura del agua (resumen).

³A Multicistronic DNA Vaccine Induces Significant Protection against Tuberculosis in Mice and Offers Flexibility in the Expressed Antigen Repertoire. Fayaz-Ahmad Mir, Stefan H. E. Kaufmann,* and Ali Nasser Eddine. Clinical and Vaccine Immunology, American Society for Microbiology. USA. Vol. 16, No. 10, pp. 1467-1475, Oct. 2009. <http://cvi.asm.org/content/16/10/1467.full.pdf>

⁴Stabilization of lipid bilayer vesicles by sucrose during freezing. Francis Szoka, Jr., and Demetrios Papahadjopoulos. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. Vol. 83, No. 8, pp. 2422-2426, Abril 1986. Biophysics. <http://www.pnas.org/content/83/8/2422.full.pdf>

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:79608
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-158421

6.3. Nivel Inventivo

Según lo dispuesto en el artículo 18 de la misma 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 formulación reclamada en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 se refiere a: *"Una formulación de liposomas que comprende: (a) fragmentos de una cepa del complejo Mycobacterium tuberculosis (MTB-C), (b) un agente formador de liposomas, (c) 1 al 20% (peso/volumen) sacarosa, preferentemente 2 al 12% (peso/volumen) de sacarosa, más preferentemente 3 al 8% (peso/volumen) de sacarosa, y lo más preferentemente 4 al 6% (peso/volumen) de sacarosa, en la que el tamaño promedio en z de las partículas es 120 nm o menos."* (Pág. 9 del radicado 13-158421-00012-0000).

La tabla siguiente 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 D4 que representan el estado de la técnica:

Tabla 1		
Características esenciales	D1	D4
Reiv 1		
Formulación de liposomas	Formulación de liposomas	Formulación de liposomas
fragmentos de una cepa del complejo Mycobacterium tuberculosis (MTB-C)	fragmentos de una cepa del complejo Mycobacterium tuberculosis (MTC-C) (Ej. 2)	No menciona
agente formador de liposomas	agente formador de liposomas colesterol, lecitina de soya y colato de sodio (Párr. [0036] y Ej. 2)	agente formador de liposomas fosfatidilcolina (PtdCho), fosfatidilcolina dioleato (Ole2-PtdCho), fosfatidilcolina dipalmitoilo (Pam2-PtdCho) (Pág. 2422, Col. 2)
sacarosa	No menciona	sacarosa (Pág. 2423)
tamaño partículas ≤ 120 nm	tamaño partículas < 1000 nm (Párr. [0039])	tamaño partículas 20-50 nm (Pág. 2423, Col. izq., Párr. 4)

El documento D1, considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, divulga una formulación de liposomas de fragmentos de una cepa del complejo Mycobacterium tuberculosis (MTC-C) (Ej. 2) que contiene además un agente formador de liposomas tal como colesterol, lecitina de soya o colato de sodio (Párr. [0036] y Ej. 2) y el tamaño de las partículas es menor que 1000 nm (Párr. [0039]).

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 79608

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-158421

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1, y la formulación de liposomas divulgada en el documento D1 consiste en que contiene sacarosa.

Los efectos técnicos que logra la formulación, por la presencia de la sacarosa, están dados por sus propiedades fisicoquímicas (tales como contenido de agua, tiempo de reconstitución y tamaño de los liposomas) y por su actividad biológica. Así, la formulación que contiene sacarosa al 5% tiene un contenido de agua menor que 3%, presenta un tiempo de reconstitución menor que 10 segundos y, debido a que reduce la agregación de los liposomas, muestra un tamaño de liposomas reconstituidos de 66 nm (Tabla, Pág. 60) y una respuesta inmunitaria 1,5 veces mayor (Pág. 63) que la formulación que no contiene sacarosa.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo modificar la formulación de liposomas conocida en el documento D1 para proporcionar una formulación de liposomas que requiera menos tiempo de reconstitución y en la que se reduzca la agregación de los liposomas.

El documento D4 divulga que se observó que la sacarosa suprimió la fusión inducida por el congelamiento y la salida de fosfatidilcolinas natural y sintética de vesículas pequeñas unilamelares (SUV). Durante la congelación lenta de suspensiones de SUV en agua, el lípido se comprimió en un pequeño volumen intersticial y se transformó en un agregado multilamelar sin estructura vesicular y, cuando se congeló en solución de sacarosa, el lípido también se comprimió entre los cristales de hielo pero permaneció en forma de vesículas; y el tamaño de partícula fue de 20-50 nm (Pág. 2423, Col. izq., Párr. 4). Además, durante la congelación en ausencia de sacarosa, las vesículas fueron permeables a los iones. Los estudios ESR mostraron que la fusión de las vesículas en ausencia de sacarosa es mucho mayor que cuando se congelaron por debajo de su t_c . Se concluye que el grado de alteración de la membrana depende de la movilidad de la membrana en el momento de la congelación y que la sacarosa ejerce su efecto protector por su unión a la membrana y/o porque afecta la estructura del agua (resumen).

Por lo tanto, la persona normalmente versada en la materia, enfrentada al problema que consiste en la necesidad de una formulación de liposomas que requiera menos tiempo de reconstitución y en la que se reduzca la agregación de los liposomas, incluiría sacarosa tal como indica el documento D4 en la formulación de liposomas que se conoce en el documento D1, logrando así una formulación de liposomas tal como la que se reivindica. De manera que la reivindicación 1 de la solicitud se considera obvia y, en consecuencia, no tiene nivel inventivo.

Dado que las reivindicaciones dependientes 2 a 8, 10 y 12 a 15 no presentan alguna característica adicional que conceda nivel inventivo al objeto de la reivindicación independiente, se considera que tampoco tienen nivel inventivo.

En el presente caso, la formulación reclamada en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 9 se refiere a: *“La formulación de liposomas*

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:79608

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-158421

según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7 en la que el agente tensioactivo está seleccionado de colato, desoxicolato, colesterol y hemisuccinato de colesterol.” (Pág. 10 del radicado 13-158421-00012-0000)

La tabla 2 presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 9, y las reveladas en los documentos D1 y D4 que representan el estado de la técnica.

Tabla 2		
Características esenciales	D1	D4
Reiv 9		
Formulación de liposomas	Formulación de liposomas	Formulación de liposomas
fragmentos de una cepa del complejo Mycobacterium tuberculosis (MTB-C)	fragmentos de una cepa del complejo Mycobacterium tuberculosis (MTC-C) (Ej. 2)	No menciona
agente formador de liposomas colato, desoxicolato, colesterol o hemisuccinato de colesterol	agente formador de liposomas colesterol, lecitina de soya y colato de sodio (Párr. [0036] y Ej. 2)	agente formador de liposomas fosfatidilcolina (PtdCho), fosfatidilcolina dioleato (Ole2-PtdCho), fosfatidilcolina dipalmitoilo (Pam2-PtdCho) (Pág. 2422, Col. 2)
sacarosa	No menciona	sacarosa (Pág. 2423)
tamaño partículas ≤ 120 nm	tamaño partículas < 1000 nm (Párr. [0039])	tamaño partículas 20-50 nm (Pág. 2423, Col. izq., Párr. 4)

El documento D1, considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 9 divulga una formulación de liposomas de fragmentos de una cepa del complejo Mycobacterium tuberculosis (MTC-C) (Ej. 2) que contiene además un agente formador de liposomas tal como colesterol, lecitina de soya o colato de sodio (Párr. [0036] y Ej. 2) y el tamaño de las partículas es menor que 1000 nm (Párr. [0039]).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 9, y la formulación de liposomas divulgada en el documento D1 consiste en que contiene sacarosa y que menciona expresamente que el tensioactivo es colato, desoxicolato, colesterol o hemisuccinato de colesterol.

Los efectos técnicos que logra la formulación, por la presencia de la sacarosa, están dados por sus propiedades fisicoquímicas (tales como contenido de agua, tiempo de reconstitución y tamaño de los liposomas) y por su actividad biológica. Así, la formulación que contiene sacarosa al 5% tiene un contenido de agua menor que 3%, presenta un tiempo de reconstitución menor que 10 segundos y, debido a que reduce la agregación de los liposomas, muestra un tamaño de liposomas reconstituidos de 66 nm

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 79608

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-158421

(Tabla, Pág. 60) y una respuesta inmunitaria 1,5 veces mayor (Pág. 63) que la formulación que no contiene sacarosa. Pero no hay evidencia de que el incluir sacarosa y el tensioactivo colato, desoxicolato, colesterol o hemisuccinato de colesterol proporcione una formulación de liposomas con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba la formulación de liposomas del documento D1.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo modificar la formulación de liposomas conocida en el documento D1 para proporcionar una formulación de liposomas que requiera menos tiempo de reconstitución y en la que se reduzca la agregación de los liposomas.

El documento D4 divulga que se observó que la sacarosa suprimió la fusión inducida por el congelamiento y la salida de fosfatidilcolinas natural y sintética de vesículas pequeñas unilaminares (SUV). Durante la congelación lenta de suspensiones de SUV en agua, el lípido se comprimió en un pequeño volumen intersticial y se transformó en un agregado multilamellar sin estructura vesicular y, cuando se congeló en solución de sacarosa, el lípido también se comprimió entre los cristales de hielo pero permaneció en forma de vesículas; y el tamaño de partícula fue de 20-50 nm (Pág. 2423, Col. izq., Párr. 4). Además, durante la congelación en ausencia de sacarosa, las vesículas fueron permeables a los iones. Los estudios ESR mostraron que la fusión de las vesículas en ausencia de sacarosa es mucho mayor que cuando se congelaron por debajo de su t_c . Se concluye que el grado de alteración de la membrana depende de la movilidad de la membrana en el momento de la congelación y que la sacarosa ejerce su efecto protector por su unión a la membrana y/o porque afecta la estructura del agua (resumen).

Por lo tanto, la persona normalmente versada en la materia, enfrentada al problema que consiste en la necesidad de una formulación de liposomas que requiera menos tiempo de reconstitución y en la que se reduzca la agregación de los liposomas, incluiría sacarosa tal como indica el documento D4 en la formulación de liposomas que se conoce en el documento D1, logrando así una formulación de liposomas tal como la que se reivindica. De manera que la reivindicación 1 de la solicitud se considera obvia y, en consecuencia, no tiene nivel inventivo.

De otro lado, el hecho de que la formulación de liposomas contenga como agente tensioactivo: colato, desoxicolato, colesterol o hemisuccinato de colesterol, específicamente, no proporcione algún efecto técnico sorprendente a la composición, muestra que incluir uno de estos agentes o los que se dan a conocer en los documentos D1 (colesterol, lecitina de soya o colato de sodio (Párr. [0036] y Ej. 2) y D4 (fosfatidilcolina (PtdCho), fosfatidilcolina dioleato (Ole2-PtdCho), fosfatidilcolina dipalmitoilo (Pam2-PtdCho), (Pág. 2422, Col. 2)), estaba al alcance de la persona versada, de donde se infiere que la formulación de la reivindicación 9 es obvia y por lo tanto no tiene nivel inventivo.

En el presente caso, la formulación reclamada en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 11 se refiere a: *“La formulación de liposomas*

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:79608
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-158421

según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que está presente al menos uno de los siguientes antígenos de *Mycobacterium tuberculosis*, o fragmento del mismo: HSP70, proteína de 38 kDa y Ag85B.” (Pág. 10 del radicado 13-158421-00012-0000).

La tabla 3 presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 11, y las reveladas en los documentos D2 y D3 que representan el estado de la técnica.

Tabla 3		
Características esenciales	D2	D3
Reiv 11		
Formulación de liposomas	Formulación de liposomas	Formulación de vacuna
Polipéptido PM ≈ 70 kDa similar a HSP70 de M. tuberculosis	Proteínas, ácidos nucleicos, etc.	Polipéptido PM ≈ 70 kDa HSP70 de M. tuberculosis (Pág. 1467, Col. 2)
Polipéptido PM ≈ 38 kDa		Polipéptido PM ≈ 38 kDa (Pág. 1467, Col. 2)
Polipéptido PM ≈ 30 kDa similar a Ag85B de M. tuberculosis		Polipéptido PM ≈ 30 kDa Ag85B de M. tuberculosis (Pág. 1467, Col. 2)
		Polipéptido PM ≈ 10 kDa CFP10 de M. tuberculosis (Pág. 1467, Col. 2)
		Polipéptido PM ≈ 70 kDa ESAT-6 de M. tuberculosis (Pág. 1467, Col. 2)
		(resumen)
agente formador de liposomas (o tensioactivo) colato, desoxicolato, colesterol o hemisuccinato de colesterol	agente formador de liposomas (o tensioactivo) colesterol, ácido palmítico, fosfatidilcolina (PtdCho), fosfatidilglicerol (PtdGro), fosfatidilserina (PtdSer), ácido fosfatídico y di palmotoilo de fosfatidilcolina (Pal2PtdCho) (Pág. 4194, Párr. 3)	
sacarosa	sacarosa (Tabla 1 y Pág. 4197, Párr. 2)	
tamaño partículas ≤ 120 nm	tamaño partículas 100 a 300 nm ó 150 A° (Pág. 4196, Párr. 6 ó Pág. 4195, Párr. 5)	tamaño partículas pequeño (resumen)

El documento D3, considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 11, divulga una formulación de vacuna que contiene un polipéptido de PM ≈ 70 kDa que es HSP70 de M. tuberculosis, un polipéptido de PM ≈ 38 kDa, un polipéptido PM ≈ 30 kDa que es Ag85B de M. tuberculosis, un polipéptido de PM ≈ 10 kDa que es CFP10 de M. tuberculosis y un polipéptido de PM ≈ 70 kDa que es

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 79608

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-158421

ESAT-6 de M. tuberculosis (Pág. 1467, Col. 2) y un tamaño de partículas pequeño que generan una vacuna de alta actividad y eficiencia (resumen). Este documento enseña además que incluir múltiples proteínas en una sola vacuna tiene la ventaja de que induce una respuesta más profunda que el uso de las mismas proteínas separadamente y motiva a ensayar diferentes combinaciones de antígenos inmunodominantes y seleccionar la mejor combinación posible para generar la protección más eficaz (Pág. 1474, Col. 1).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 11, y la formulación de liposomas divulgada en el documento D3 consiste en que no contiene los polipéptidos CFP10 ni ESAT-6 de M. tuberculosis, contiene sacarosa y contiene el tensioactivo es colato, desoxicolato, colesterol o hemisuccinato de colesterol.

Los efectos técnicos que logra la formulación, por la presencia de la sacarosa, están dados por sus propiedades fisicoquímicas (tales como contenido de agua, tiempo de reconstitución y tamaño de los liposomas) y por su actividad biológica. Así, la formulación que contiene sacarosa al 5% tiene un contenido de agua menor que 3%, presenta un tiempo de reconstitución menor que 10 segundos y, debido a que reduce la agregación de los liposomas, muestra un tamaño de liposomas reconstituidos de 66 nm (Tabla, Pág. 60) y una respuesta inmunitaria 1,5 veces mayor (Pág. 63) que la formulación que no contiene sacarosa. Pero no hay evidencia de que eliminar los polipéptidos CFP10 y ESAT-6 de M. tuberculosis e incluir sacarosa y los tensioactivos colato, desoxicolato, colesterol o hemisuccinato de colesterol proporcione una formulación de liposomas con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba la vacuna divulgada en el documento D3.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo modificar la formulación de liposomas (vacuna) conocida en el documento D3 para proporcionar una formulación de liposomas que requiera menos tiempo de reconstitución y en la que se reduzca la agregación de los liposomas.

El documento D2 divulga una formulación de liposomas que contiene proteínas, ácidos nucleicos, etc. (resumen), un agente formador de liposomas tal como colesterol, ácido palmítico, fosfatidilcolina (PtdCho), fosfatidilglicerol (PtdGro), fosfatidilserina (PtdSer), ácido fosfatídico o di palmotoilo de fosfatidilcolina (Pal2PtdCho) (Pág. 4194, Párr. 3) y sacarosa (Tabla 1 y Pág. 4197, Párr. 2) y el tamaño de las partículas es de 100 a 300 nm (Pág. 4196, Párr. 6) ó 150 Å (Pág. 4195, Párr. 5). Este documento también divulga que las vesículas producidas mediante el método descrito tienen las siguientes propiedades deseables: (i) la posibilidad de atrapar un gran porcentaje de material acuoso; (ii) una alta proporción de volumen acuoso/lípido; y (iii) una amplia variabilidad química de los componentes lipídicos (resumen y Col. 2, Párr. 2); y concluye que el tamaño de las vesículas obtenidas por este método, sin embargo, parece depender la composición del lípido y el solvente. Las vesículas de evaporación en fase reversa (REV) formadas y compuestas por PtdGro/PtdCho (1:4) varían en tamaño de 100 a 300 nm vistas en micrografías (Fig. 1D).

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 79608

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-158421

Por lo tanto, la persona normalmente versada en la materia, enfrentada al problema que consiste en la necesidad de una formulación de liposomas que requiera menos tiempo de reconstitución y en la que se reduzca la agregación de los liposomas, eliminaría los polipéptidos CFP10 y ESAT-6 de *M. tuberculosis* e incluiría sacarosa y el tensioactivo colato, desoxicolato, colesterol o hemisuccinato de colesterol en la vacuna que se conoce en el documento D3, tal como indica el documento D2, logrando así una formulación de liposomas con sacarosa y tamaño de partícula de 120 nm o menos, tal como la que se reivindica. De manera que la reivindicación 11 de la solicitud se considera obvia y, en consecuencia, no tiene nivel inventivo.

La suspensión de la reivindicación 16 y la composición de la reivindicación 17, que se caracterizan porque contienen una formulación de liposomas de las reivindicaciones precedentes, no tienen nivel inventivo, dado que aquellas no lo tienen.

La solicitante argumenta que el efecto técnico diferente de la solicitud respecto al documento D1 es que el tamaño del liposoma es menor en presencia de sacarosa (Pág. 60 de la descripción), lo cual, junto con el bajo contenido de agua mantienen la actividad biológica después del almacenamiento a temperatura ambiente durante tres meses (Pág. 61) y la respuesta inmune es mayor en presencia de sacarosa (Ej. 10). Esta Oficina aclara que si el tamaño del liposoma es una característica técnica, tal como lo presenta la reivindicación 1, no puede ser, simultáneamente, un efecto técnico. Ahora bien, si la presencia de sacarosa mantiene los liposomas en tamaño pequeño, este hecho está claramente enseñado en el documento D4 en el cual se divulga que la sacarosa suprimió la fusión inducida por el congelamiento, que cuando se congelaron lentamente las suspensiones de SUV (vesículas unilamelares pequeñas) en agua, el lípido se comprimió en un pequeño volumen intersticial y se transformó en un agregado multilamelar sin estructura vesicular, pero cuando se congelaron en solución de sacarosa, el lípido también se comprimió entre los cristales de hielo pero permaneció en forma de vesículas, enseña que el tamaño de partícula fue de 20-50 nm (Pág. 2423, Col. izq., Párr. 4) y enseña que la sacarosa ejerce su efecto protector por su unión a la membrana y/o porque afecta la estructura del agua, con lo cual se mantiene la actividad biológica, de manera que el estado de la técnica sugiere a la persona normalmente versada en la materia la conveniencia de incluir sacarosa en este tipo de composiciones, por lo cual el objeto de la solicitud es obvio y, en consecuencia, no tiene nivel inventivo.

La solicitante menciona que el problema técnico objetivo que se soluciona “*es el de proporcionar partículas de liposomas mejoradas, en particular, proporcionar partículas de liposomas con propiedades tanto inmunológicas como de mantenimiento mejoradas.*” Esta Oficina aclara que, de acuerdo con los efectos presentados, se infiere que el problema técnico objetivo es la necesidad de una formulación de liposomas que requiera menos tiempo de reconstitución y en la que se reduzca la agregación de los liposomas; ahora bien como consecuencia de estos efectos, la formulación es más estable y presenta una respuesta inmunitaria más alta que la misma formulación que sólo se diferencia en que no contiene sacarosa. De otro lado, el estado de la técnica había dado a conocer que la presencia de sacarosa logra estos efectos, así: (1) el

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 79608

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-158421

documento D2 divulga vesículas que tienen las propiedades deseables de: la posibilidad de atrapar un gran porcentaje de material acuoso, una alta proporción de volumen acuoso/lípido y una amplia variabilidad química de los componentes lipídicos; donde el tamaño de las vesículas varía 100 a 300 nm (resumen y Col. 2, Párr. 2); (2) el documento D3 divulga una formulación de vacuna que contiene un polipéptido HSP70, un polipéptido de PM $\approx$ 38 kDa, un polipéptido Ag85B, un polipéptido CFP10 y un polipéptido ESAT-6 de M. tuberculosis que, debido a su tamaño de partículas pequeño, generan una vacuna de alta actividad y eficiencia Este documento enseña además que incluir múltiples proteínas en una sola vacuna tiene la ventaja de que induce una respuesta más profunda que el uso de las mismas proteínas separadamente y motiva a ensayar diferentes combinaciones de antígenos inmunodominantes y seleccionar la mejor combinación posible para generar la protección más eficaz (Pág. 1467, Col. 2; Pág. 1474, Col. 1 y resumen) y (3) el documento D4 divulga la supresión de la fusión inducida por el congelamiento y la salida de fosfatidilcolinas natural y sintética de vesículas unilamelares pequeñas (SUV) por acción de la sacarosa. Este documento enseña que durante la congelación lenta de suspensiones de SUV en agua, el lípido se comprimió en un pequeño volumen intersticial y se transformó en un agregado multilamellar sin estructura vesicular y que cuando se congeló en solución de sacarosa, el lípido también se comprimió entre los cristales de hielo pero permaneció en forma de vesículas; y el tamaño de partícula fue de 20-50 nm; que la fusión de las vesículas en ausencia de sacarosa es mucho mayor que cuando se congelaron por debajo de su t_c . Se concluye que el grado de alteración de la membrana depende de la movilidad de la membrana en el momento de la congelación y que la sacarosa ejerce su efecto protector por su unión a la membrana y/o porque afecta la estructura del agua (Pág. 2423, Col. izq., Párr. 4 y resumen); enseñanzas que sugieren a la persona normalmente versada en la materia la forma de resolver el problema técnico objetivo mediante la adición de sacarosa, por lo cual el objeto de la solicitud es obvio y, en consecuencia, no tiene nivel inventivo.

La solicitante sostiene que el documento D4 es un estudio sobre las vesículas lipídicas bicapa durante la congelación pero no se refiere al almacenamiento a temperatura ambiente durante un plazo largo ni al mantenimiento de las propiedades biológicas, por lo cual no motiva a la persona normalmente versada en la materia a solucionar el problema mencionado arriba. Esta Oficina reitera que el documento D4 divulga la presencia de la sacarosa suprime la fusión de los liposomas inducida por el congelamiento y mantiene su estructura vesicular y el tamaño de partícula de 20-50 nm; lo cual explica el efecto protector que ejerce la sacarosa (Pág. 2423, Col. izq., Párr. 4 y resumen); de manera que estas enseñanzas sugieren a la persona normalmente versada en la materia la adición de sacarosa para resolver el problema técnico objetivo, por lo cual el objeto de la solicitud es obvio y, en consecuencia, no tiene nivel inventivo.

La solicitante afirma que el documento D4 no enseña a la persona normalmente versada en la materia que la adición de sacarosa reduce el tamaño de liposomas que contienen fragmentos de M. tuberculosis (como muestra la solicitud en la Pág. 9), sino de partículas diferentes que tienen un tamaño de partícula inferior a 120 nm incluso en ausencia de sacarosa (Fig. 1). Esta Oficina aclara que el antecedente D4 es el documento complementario de examen, por lo cual no se requiere que mencione todas

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 79608

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-158421

las características del objeto examinado, y en este caso particular su importancia consiste en que enseña a la persona normalmente versada en la materia que la presencia de la sacarosa suprime la fusión de los liposomas inducida por el congelamiento y mantiene su estructura vesicular y el tamaño de partícula de 20-50 nm; lo cual explica el efecto protector que ejerce la sacarosa (Pág. 2423, Col. izq., Párr. 4 y resumen) y enseña, además, que la sacarosa actúa como un estabilizador de dos modos: (a) por enlace a la bicapa y prevención del contacto interbicapa directo y (b) porque embebe los liposomas es una fase externa rígida y de esta manera las inmoviliza (Pág. 2426, Col. 1). Se recuerda a la recurrente que ya el documento D1 mencionaba las demás características, por lo cual es el estado de la técnica más cercano al objeto de la solicitud.

La solicitante argumenta que el documento D4 enseña a la persona normalmente versada en la materia que las vesículas unilamelares pequeñas (SUV) son más grandes en presencia de sacarosa, no menores (Pág. 2423, Col. izquierda). Esta Oficina aclara que este argumento no es relevante dado que el documento D4 en realidad enseña en la cita mencionada que las vesículas son 20% más grandes en presencia de solución de sacarosa que en presencia de agua (Pág. 2423, Col. izquierda), ahora bien, dado que las vesículas en presencia de solución de sacarosa tienen tamaño de 20 a 50 nm, se entiende que en presencia de agua el tamaño es de 24 a 60 nm que aun así está dentro del rango reivindicado (que es < 120 nm), por lo cual sugiere a la persona normalmente versada en la materia el tamaño reivindicado, de donde se infiere que es obvio y no tiene nivel inventivo.

La solicitante argumenta que aunque el documento D4 enseñe a la persona normalmente versada en la materia que es posible agregar sacarosa a una formulación de liposomas, no le hubiera enseñado, junto con el documento D1 a proporcionar una formulación de liposomas mejorada mediante la adición de sacarosa. Esta Oficina reitera que; dado que el documento D1 enseña una formulación de liposomas de M. tuberculosis (Párr. [0036] y Ej. 2) y el documento D4 enseña que la presencia de la sacarosa suprime la fusión de los liposomas inducida por el congelamiento, manteniendo su estructura vesicular y el tamaño de partícula de 20 a 50 nm; lo cual explica el efecto protector que ejerce la sacarosa (Pág. 2423, Col. izq., Párr. 4 y resumen) y enseña, además, que la sacarosa actúa como un estabilizador de dos modos: (a) por enlace a la bicapa y prevención del contacto interbicapa directo y (b) porque embebe los liposomas es una fase externa rígida y de esta manera las inmoviliza (Pág. 2426, Col. 1); la persona normalmente versada en la materia, teniendo a la vista las enseñanzas de los documentos D1 y D4, incluiría la sacarosa, tal como enseña el documento D4, en la formulación de liposomas de M. tuberculosis del documento D1, para obtener una formulación más estable, logrando así la formulación reivindicada, por lo cual se considera obvia y no tiene nivel inventivo.

SÉPTIMO: Que de acuerdo con el objeto denegado se modifica el título de la invención, el cual quedará de la siguiente manera: "FORMULACIÓN ANTITUBERCULOSIS EN FORMA DE LIPOMOSAS, QUE CONTIENE SACAROSA".

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 79608

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-158421

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 "FORMULACIÓN ANTITUBERCULOSIS EN FORMA DE LIPOMOSAS, QUE CONTIENE SACAROSA".

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a la sociedad Archivel Farma, SL, 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 30 Sep 2015

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor(a)

JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS, mde@mdelaw.com

Elaboró: Olga Rosa Gonzalez Fonseca
Revisó: Sandra Carolina Crespo
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez
Aprobó: José Luis Londoño FernÁndez