

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:38722

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-282255

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 02 de diciembre de 2013, con el N° 13-282255-00000-0000, por (el) (los) la(s) sociedad(es) LG Life Science LTD., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "FORMULACIÓN LÍQUIDA ESTABLE DE ETANERCEPT", que corresponde a la solicitud internacional PCT/KR2012/004369 del 01 de junio de 2012.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 685 el 30 de enero de 2014 habiéndose presentado oposición por parte de (el) (los) la(s) sociedad(es) Procaps S.A., Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S., y Tecnoquímicas S.A., la(s) cual(es) una vez fue(ron) estudiada(s) por el Despacho, desvirtúa(n) la patentabilidad del objeto en estudio como se analizará más adelante.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 2035, notificado por fijación en lista el 3 de marzo de 2015, se requirió a (el) (los) (las) solicitante(s) 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) (los) la(s) solicitante(s) mediante escrito radicado bajo el N° 13-282255-00016-0000 el 02 de junio de 2015, respondió (respondieron) oportunamente el requerimiento formulado y presenta(n) nueva(s) reivindicación(es) 1 a 15 que reemplaza(n) la(s) originalmente presentada(s), 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."*

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:38722

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-282255

SEXTO: Que la(s) reivindicación(es) 1 a 15, no cumple(n) con el requisito de nivel inventivo, Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

6.1. Análisis de la(s) oposición(es) presentada(s) por (el) (los) la(s) sociedad(es) Procaps S.A., Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S., y Tecnoquímicas S.A.

Argumentación de la sociedad Procaps S.A.

Afirma la sociedad opositora que la presente solicitud no es nueva en vista de las enseñanzas del documento US20100285011 porque dicho documento proporciona una formulación que contiene un anticuerpo que es estable y adecuado para la administración subcutánea, en la que se impide la dimerización y la desamidación durante el almacenamiento a largo plazo y define una formulación líquida que contiene un anticuerpo estable caracterizada porque contiene arginina y metionina. La opositora señala que la anterioridad enseña anticuerpos contenidos en la formulación los cuales pueden incluir, anticuerpos anti-TNF, de manera que puede aplicarse a sectores con necesidad de tratamiento con etanercept, y agrega que esta anterioridad también revela que comprende una formulación líquida que contiene además del anticuerpo estable (tal como anticuerpos anti-TNF, párrafo (0055)), metionina y comprende un buffer tal como histidina. Establece la mencionada sociedad que según esta anterioridad, se revelan formulaciones que comprenden un anticuerpo (tal como anticuerpos anti-TNF, párrafo (0055)), en cantidades de 50 y 100 mg/mL (clausulas 4 y 5) y la concentración de metionina es de 10 a 50 mM (párrafo (0062)).

Argumentación de Lafrancol

Afirma la sociedad opositora que la solicitud de la referencia incumple los requisitos de patentabilidad novedad, nivel inventivo y aplicación industrial, y que las composiciones y formulaciones farmacéuticas que comprenden Etanercept, y uno o más estabilizantes seleccionados del grupo que consiste en metionina, lisina, histidina y sus sales farmacéuticamente aceptables, son prácticas y eventos totalmente conocidos en la industria farmacéutica.

La opositora señala que no puede la solicitante pretender acceder a un beneficio patentario sobre composiciones y formulaciones farmacéuticas que comprenden moléculas que se encuentran descubiertas y plenamente identificadas en el sector quimicofarmacéutico y hace referencia a los documentos de patente citados en The Merck Index: No. WO 9406476 y US 5605690.

Finalmente, la sociedad opositora establece que la solicitud en curso carece de los requisitos fundamentales para otorgársele el privilegio de patente de invención, particularmente en materia de novedad y/o nivel inventivo si se tiene en cuenta la materia revelada entre otros, en documentos como: US20100285011,

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:38722

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-282255

US20060292148, US7785592, US20110070231, US20110020328 y US05358708.

Argumentación de Tecnoquímicas

Afirma la opositora que la solicitud carece de claridad al presentar compuestos claramente conocidos, pero no especificar sus concentraciones, e incluir de forma general las sales farmacéuticamente aceptables de los aminoácidos seleccionables, lo cual puede verse en la reivindicación 1. La sociedad opositora señala que la formulación puede comprender un número indeterminado de posibles compuestos y cantidades de los mismos, lo cual no determina las características esenciales de la materia reclamada, por lo tanto, es además una extrapolación irracional de los desarrollos efectuados en la descripción. La mencionada sociedad establece que adicionalmente, se incluyen reivindicaciones que reclaman formulaciones basadas en comparaciones con otras sin estabilizantes, las cuales se dan en términos de resultados a alcanzar como la reivindicación 5.

Argumenta la opositora que existen documentos del estado de la técnica que resuelven el mismo problema técnico, divulgando formulaciones de proteína tipo Etanercept con las propiedades descritas por la solicitud en trámite y que por lo tanto la solicitud carece de novedad y nivel inventivo. Para demostrarlo la oponente hace referencia al documento US20100285011 y establece que éste describe formulaciones que comprenden anticuerpos, los cuales son estabilizados y adecuados para administración subcutánea, caracterizadas porque dicha formulación comprende arginina y metionina. La oponente señala que en la estabilización presentada por la formulación del documento de anterioridad, se divulga que el proceso de liofilización no es necesario y que la dimerización y deamidación se previenen durante el almacenamiento a largo plazo, así como también describe anticuerpos anti-TNF y formulaciones que pueden comprender diferentes aditivos como buffer, agentes isotónicos y preservantes, los cuales están cubiertos por aquellos incluidos en las reivindicaciones. Además, afirma que la anterioridad también divulga las concentraciones de arginina y metionina reclamadas en formulaciones particulares de la solicitud en trámite como por ejemplo en la reivindicación 3.

La opositora también cita el documento US20060292148 el cual señala que describe formulaciones de anticuerpos que se unen al TNF-alfa, e incluye dentro de los principios activos a Etanercept, e incluye también los aminoácidos presentes en la solicitud como metionina, lisina, histidina y arginina, y que contiene también, una fuente de carbohidratos.

La oponente establece que las formulaciones de Etanercept reclamadas en la solicitud en trámite, no exhiben ninguna propiedad técnica sorprendente o inesperada que pueda ser considerada útil para demostrar el nivel inventivo de la solicitud y que es conocido en el estado del arte que los aminoácidos aumentan la estabilidad y por lo tanto los mejores resultados en comparación con formulaciones sin aminoácidos son obvios.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:38722

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-282255

Argumenta la sociedad opositora que en el documento US20080286270 se reclaman formulaciones estabilizadas de anticuerpos que se unen al virus sincitial respiratorio anti-RSV, que comprenden histidina y glicina en forma líquida y además no comprenden surfactantes, en la misma forma que lo hace la solicitud en estudio, y señala que se mencionan anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno en formulaciones con histidina, dando una selección de anticuerpos posibles y proteínas que se unen a TNF-alfa -tipo Etanercept- como susceptibles a modificación en esta área. Adicionalmente, afirma que la cantidad de histidina presente se incluye dentro de la cobertura de las reivindicaciones ya que la reivindicación 3 de la solicitud en trámite, presenta una cantidad de estabilizante de 0,1 a 250 mM y la anterioridad mencionada la divulga en una proporción que la incluye y que los ejemplos en la descripción de la anterioridad en mención (US20080286270), revelaban otros componentes, además de estabilizantes como buffer y excipientes o conservantes.

Respuestas de la Solicitante

La solicitante señala que el documento US20100285011 está dirigido para ser estabilizado, mientras que en la presente invención, etanercept es una diana para la estabilización y que los anticuerpos a los que se refiere dicha anterioridad y el etanercept son sustancias diferentes y que por ello, el objeto de la estabilización es diferente entre la presente solicitud y la anterioridad. Además, el solicitante establece que el agente estabilizante en la anterioridad básicamente incluye arginina, y el efecto de estabilización del estabilizador principalmente proviene de la arginina, y que la composición de la presente solicitud no incluye arginina. Por otro lado, el solicitante argumenta que el documento US20100285011 cita que la arginina y la metionina no influyen en la cantidad de productos de degradación de bajo peso molecular. Sin embargo, una de las principales características de la presente invención se basa en la disminución de la producción de productos de degradación durante el almacenamiento. Y concluye que la presente invención es completamente diferente en constitución y efecto respecto al documento US20100285011, y por ello la solicitud presenta novedad y actividad inventiva a la luz de esta anterioridad.

La solicitante argumenta que el documento US20060292148 busca solucionar el problema de la disminución de la eficacia de los anticuerpos anti TNF-alfa durante el tratamiento del síndrome de intestino irritable que sucede cuando el anticuerpo se administra por largos periodos de tiempo, y señala que el inhibidor de la anterioridad comprende una fuente de proteína, una fuente de carbohidratos, y/o una combinación de las misma, pero que no comprenden un anticuerpo, y que el documento US20060292148 no está relacionado con la estabilidad del anticuerpo anti-TNF alfa en una formulación líquida. La sociedad solicitante establece que la anterioridad menciona varios tipos de aminoácidos como ejemplos de fuentes de proteína pero no están relacionados con la estabilidad de etanercept en una formulación líquida.

La mencionada sociedad señala que el documento D3 describe el empleo de metionina e histidina como estabilizantes de GM-CSF y proteínas interleuquinas pero que no contempla en ningún momento la estabilización de etanercept.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:38722

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-282255

Frente a los documentos D4 – D6 la solicitante establece que los estabilizantes de los anticuerpos citados en estos documentos son diferentes en su composición al de la presente invención.

Frente a las argumentaciones de Tecnoquímicas referentes a la claridad de las reivindicaciones, la solicitante señala que la presente solicitud está caracterizada porque proporciona tipos específicos de estabilizantes para estabilizar el etanercept en una formulación líquida y que por consiguiente la reivindicación 1 no necesita especificar la cantidad de estabilizante. Por otro lado, respecto a la reivindicación 5 señala que los componentes de la formulación están claramente limitados al etanercept y a aminoácidos específicos y que además, describe los efectos técnicos derivados de dicha formulación, y que por lo tanto la reivindicación 5 es clara y definida.

Respuesta del Examinador Técnico

Frente a las argumentaciones de Procaps, este despacho encuentra que el documento US20100285011 aunque no afecta la novedad de la composición reclamada porque no menciona específicamente el anticuerpo etanercept, sí afecta el nivel inventivo de ésta porque enseña que una forma de obtener composiciones estables de anticuerpos, entre los que menciona anticuerpos anti TNF (Párr. [0055]), es utilizando arginina y metionina como agentes estabilizantes (Reiv. 1, Ejs. 1 – 3). En consecuencia, el documento citado por la sociedad opositora Procaps S.A. será tenido en cuenta durante el examen de patentabilidad.

Frente a los argumentos de Lafrancol, se encuentra que ninguno de los documentos de patente citados y referenciados en The Merck Index enseña, formulaciones líquidas de etanercept que comprendan etanercept y uno o más estabilizantes seleccionados del grupo que consiste en metionina, lisina, histidina y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas. En consecuencia, los documentos WO 9406476 y US 5605690 no afectan la novedad, y tampoco afectan el nivel inventivo de la presente solicitud.

En cuanto al documento US20060292148 vale decir que no afecta la novedad, ni el nivel inventivo de la presente solicitud por cuanto se refiere a composiciones nutricionales que pueden ser administradas en combinación con los anticuerpos anti TNF-alfa para inhibir la disminución de la actividad de éste. El mencionado documento no enseña, ni sugiere composiciones líquidas que comprendan etanercept y lisina, histidina o metionina como estabilizantes. El documento US20060292148 no será tenido en cuenta durante el examen de patentabilidad.

Por otro lado, el documento US7785592 citado por Lafrancol se refiere a formulaciones líquidas acuosas estables de palivizumab usando aminoácidos como histidina. El documento solo hace referencia a los anticuerpos anti-TNF para señalar que éstos se pueden combinar con el palivizumab. La anterioridad no será tomada en cuenta durante

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:38722

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-282255

el análisis de patentabilidad por cuanto no divulga, ni sugiere las composiciones reclamadas.

Por otro lado, el documento US20110070231 se refiere a formulaciones líquidas estables de anticuerpos IGG, las cuales comprenden un buffer de histidina, entre los anticuerpos incluidos no se mencionan los anticuerpos anti TNF, ni específicamente etanercept. Por lo tanto, el documento US20110070231 no se tendrá en cuenta durante el examen de patentabilidad.

Por su parte, el documento US20110020328 se refiere a formulaciones de anticuerpos anti CD20 que comprenden arginina. La anterioridad no hace referencia alguna a anticuerpos como el de la presente solicitud, por lo cual no será tenido en cuenta durante el examen de patentabilidad.

El documento US05358708 se refiere a formulaciones acuosas estables de interferón, un factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos o una interleuquina, que incorporan metionina, histidina o una mezcla de las dos.

Finalmente, frente al documento US20100285011 la sociedad opositora no establece cómo dicho documento afecta el nivel inventivo de la solicitud. Sin embargo, dicho documento será tenido en cuenta para el examen de patentabilidad de la presente solicitud por cuanto sugiere a la persona de nivel medio la forma de obtener composiciones como la reclamada.

En cuanto a la oposición presentada por Tecnoquímicas, se reitera lo expuesto frente a los documentos US20100285011 y US20060292148 al referirnos a la oposición presentada por Lafrancol, y en lo que se refiere al documento US20080286270, se encuentra que éste se refiere a composiciones líquidas estables durante largos periodos de almacenamiento de palivizumab, las cuales comprenden histidina y opcionalmente metionina y lisina. La anterioridad señala que el palivizumab (Synagis) puede ser combinado con otros agentes terapéuticos, entre los cuales menciona los anticuerpos anti TNF. El documento US20080286270 no será tenido en cuenta para el examen de patentabilidad porque se encuentran en el estado de la técnica documentos más cercanos a la materia reclamada en la presente solicitud.

De acuerdo con lo expuesto, los argumentos presentados por las sociedades opositoras prosperan como elementos que permitan desvirtuar la patentabilidad de la solicitud que aquí se analiza.

6.2. Objeto de la invención.

El problema técnico consiste en la necesidad de desarrollar una formulación líquida nueva que sea capaz de mantener de forma estable la actividad de etanercept durante un periodo largo y que sea más eficaz la estabilización de etanercept que la de la formulación conocida que contiene L-arginina.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:38722

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-282255

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona una formulación líquida de etanercept que comprende etanercept y uno o más estabilizantes seleccionados del grupo que consiste en metionina, lisina, histidina y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas, en la que el estabilizante está presente en una cantidad de 0.1 a 250mM.

6.3. Determinación del estado de la técnica.

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 03 de junio de 2011, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de la cual se invoca prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró (encontraron) el (los) siguiente(s) documento(s) que anticipa(n) el objeto de esta solicitud

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US7276477	Crystals of etanercept and methods of making thereof	2/Octubre/2007
D2	US2010285011	High concentration antibody-containing liquid formulation	11/Noviembre/2010
D3	WO2007092772	Protein formulations	16/Agosto/2007

El documento D1¹ divulga (resumen) etanercept cristalino y métodos para hacerlo, composiciones farmacéuticas que comprenden etanercept cristalino; y los usos terapéuticos de tales composiciones.

El documento D2² divulga (resumen) una formulación de anticuerpo la cual es estable y apropiada para administración subcutánea, donde se previene la dimerización y deaminación durante un largo tiempo de almacenamiento. La solicitud está dirigida a una formulación líquida estable de un anticuerpo caracterizada por contener arginina y metionina.

El documento D3³ divulga (resumen) formulaciones de proteínas que comprenden una región variante Fc que mejoran la estabilidad en parte por la reducción de la propensión de tales moléculas a agregarse rápidamente. La invención proporciona ambas, formulaciones líquidas y liofilizadas, cualquiera de las cuales pueden ser utilizadas para generar un líquido de alta concentración de proteína adecuado para la administración a un sujeto.

6.4. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo.

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

1[http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=US&NR=7276477B2&KC=B2&FT=D&ND=4&date=20071002&DB=EPODOC&locale=en_EP)

CC=US&NR=7276477B2&KC=B2&FT=D&ND=4&date=20071002&DB=EPODOC&locale=en_EP

2[http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=worldwide.espacenet.com&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20101111&CC=US&NR=2010285011A1&KC=A1)

DB=worldwide.espacenet.com&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20101111&CC=US&NR=2010285011A1&KC=A1

3[http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=worldwide.espacenet.com&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20070816&CC=WO&NR=2007092772A2&KC=A2)

DB=worldwide.espacenet.com&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20070816&CC=WO&NR=2007092772A2&KC=A2

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:38722

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-282255

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 reclamado(a) en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la(s) reivindicación(es) 1 está(n) referida(s) a: *“Una formulación líquida de etanercept que comprende etanercept y uno o más estabilizantes seleccionados del grupo que consiste en metionina, lisina, histidina y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas, en la que el estabilizante está presente en una cantidad de 0.1 a 250mM.”* (Ver radicado N° 13-282255-00016-0000)

La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la(s) reivindicación(es) 1, y las reveladas en el (los) documento(s) D1 y D2 que representa(n) el estado de la técnica:

Tabla 1

Características esenciales	D1	D2
Formulación líquida de etanercept que comprende:	Formulación líquida de etanercept que comprende (Col. 17, líns. 30 – 45; Reiv. 29):	Formulación líquida de anticuerpos que comprende (Resumen; Reiv. 1; Ejs. 1 – 3):
Etanercept	Etanercept (Col. 17, líns. 47 – 52; Reiv. 29)	Anticuerpos anti TNF (Párr. [0055])
Uno o más estabilizantes seleccionados del grupo que consiste en metionina, lisina, histidina y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas, en la que el estabilizante está presente en una cantidad de 0.1 a 250mM	0.05 mM a 50 mM L-metionina (Col. 20, lín. 42; Col. 21, líns. 9 – 13)	10 to 200 mM de Metionina y 5 to 25 mM de histidina (Párrs. [0062] y [0063]; Ej. 1 – 3; Reiv. 1)

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque:

El documento D1 enseña una forma cristalina de etanercept y la forma de obtener composiciones que lo comprendan en forma líquida (Col. 17, líns. 30 – 45; Col. 17, líns. 47 – 52; Reiv. 29). El documento enseña que entre los solubilizantes/estabilizantes que se pueden usar se encuentra la L-metionina, la cual se puede usar en un rango de 0.05 a 50 mM (Col. 21, líns. 9 – 13). La anterioridad también enseña que las composiciones de etanercept pueden comprender otros componentes tales como agentes isotónicos los cuales incluyen aminoácidos como histidina, sales como cloruro de sodio y cloruro de potasio, sacáridos como glicerina y manitol, en concentraciones que pueden estar entre 1mM y 1M (Col. 22, líns. 17 – 24).

El documento D1 enseña que entre los tampones apropiados para usar en las composiciones de etanercept allí divulgadas se encuentran histidina, sales alcalinas, fosfato de sodio o de potasio, citrato de sodio/ácido cítrico, varias formas de acetato, entre otros (Col. 19, líns. 1 – 18), y establece que un tampón apropiado es el fosfato de

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:38722

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-282255

sodio para mantener la composición farmacéutica a un pH cercano a 6.2 (Col. 19, líns. 11 – 13). Además, señala que la concentración del tampón en la formulación puede ser entre 1mM y 1M (Col. 19, líns. 15 – 18).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la materia divulgada en el documento D1 consiste en que el documento D1 no divulga una composición líquida específica que comprenda metionina.

No se encuentra un efecto técnico superior o ventaja derivado del hecho de seleccionar específicamente metionina como agente estabilizante en una formulación líquida de etanercept, porque el documento D1 ya sugería dicho aminoácido como agente apropiado para estabilizar las composiciones de etanercept.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar la materia divulgada en el documento D1 para obtener composiciones líquidas estables de etanercept alternativas”.

Sin embargo, el documento D2 divulga que una forma de obtener composiciones estables de anticuerpos, entre los que menciona anticuerpos anti TNF (Párr. [0055]) es utilizando arginina y metionina como agentes estabilizantes (Reiv. 1, Ejs. 1 – 3).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, se vería motivada por la información divulgada en los documentos D1 y D2 a formular composiciones que comprendan metionina como estabilizante porque el documento D1 claramente señala que la metionina puede ser usada como agente estabilizante en composiciones de etanercept y enseña las concentraciones en las cuales se puede incluir y el documento D2 también enseña el uso de dicho aminoácido como agente estabilizante de composiciones líquidas de diferentes tipos de anticuerpos tal como anticuerpos anti TNF, por lo cual la persona normalmente versada en la materia tendría una expectativa razonable de obtener composiciones líquidas estables de etanercept al usar metionina para estabilizarlo. Por lo cual el objeto de la reivindicación 1 se considera obvio.

Conclusión:

La reivindicación 1 cumple con el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18), de la misma forma que sus reivindicaciones dependientes 2 – 15.

Asimismo, los documentos D1 y D2 divulgan las características de las reivindicaciones dependientes así:

- Reivindicación 2: Los documentos D1 y D2 sugieren metionina como agente estabilizante de composiciones líquidas de etanercept o anticuerpos anti TNF (Documento D1: Col. 20, lín. 42; Col. 21, líns. 9 – 13); Documento D2: Párrs. [0062] y [0063]; Ej. 1 – 3; Reiv. 1).
- Reivindicación 3: El documento D1 enseña que la composición puede

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:38722

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-282255

- comprender de 25 a 50mg de etanercept (Pág. 24, líns. 23 y 24)
- Reivindicación 5: El documento D1 enseña que la composición puede comprender un tampón (Col. 18, líns. 53 – 67 – col. 19, líns. 1 – 18), un agente isotónico (col. 22, líns. 4 – 28), y un conservante (Col. 20, líns. 12 – 25). El documento D2 enseña que las composiciones allí divulgadas pueden comprender un agente isotonizante (Párr. [0075]), un conservante (Párr. [0076]), y un agente de ajuste de pH (Párr. [0072]).
 - Reivindicación 6: El documento D1 enseña que el tampón puede ser de citrato de sodio, citrato de potasio, fosfato de amonio, lactato de sodio, histidina, acetato de sodio/ácido acético, y tris (Col. 18, líns. 53 – 67 – col. 19, líns. 1 – 18).
 - Reivindicación 7: El documento D1 enseña que el tampón se puede estar en una concentración entre 1mM y 200mM (Col. 19, líns. 17 y 18).
 - Reivindicación 8: El documento D1 entre los ejemplos de agentes isotonizantes menciona cloruro de sodio, cloruro de potasio, manitol, glicerina, sacarosa y glucosa (col. 22, líns. 4 – 28). El documento D2 entre los ejemplos de agente isotonizante menciona cloruro de sodio y cloruro de potasio (Párr. [0075]).
 - Reivindicación 9: El documento D1 enseña que el agente isotonizante puede estar en una concentración de 1mM a 1M (Col. 22, lín. 23).
 - Reivindicación 10: El documento D1 enseña que la composición puede comprender de 25 a 50mg de etanercept (Pág. 24, líns. 23 y 24); 0.05 mM a 50 mM L-metionina (Col. 20, lín. 42; Col. 21, líns. 9 – 13); entre 1mM y 200mM de un buffer que puede comprender fosfato de amonio (Col. 19, líns. 17 y 18) y 1mM a 1M de un isotonizante que puede ser cloruro de sodio (col. 22, líns. 4 – 28).
 - Reivindicación 11: El documento D1 enseña que la composición puede comprender un solubilizante/estabilizante como la lisina, en concentración entre 0.001 y 5% en peso; de 25 a 50mg de etanercept (Pág. 24, líns. 23 y 24); entre 1mM y 200mM de un buffer que puede comprender fosfato de amonio (Col. 19, líns. 17 y 18) y 1mM a 1M de un isotonizante que puede ser cloruro de sodio (col. 22, líns. 4 – 28).
 - Reivindicaciones 12 a 15: El documento D1 enseña que la composición puede comprender de 25 a 50mg de etanercept (Pág. 24, líns. 23 y 24); 0.05 mM a 50 mM L-metionina (Col. 20, lín. 42; Col. 21, líns. 9 – 13); lisina en concentración entre 0.001 y 5% en peso; histidina en una concentración entre 1mM y 1M; entre 1mM y 200mM de un buffer que puede comprender fosfato de amonio (Col. 19, líns. 17 y 18) y 1mM a 1M de un isotonizante que puede ser cloruro de sodio (col. 22, líns. 4 – 28).

Las reivindicaciones dependientes 2-15 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al producto de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

Nivel inventivo frente a los documentos D2 y D3

La reivindicación 1 consiste en una formulación líquida de etanercept que comprende

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:38722

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-282255

etanercept y uno o más estabilizantes seleccionados del grupo que consiste en metionina, lisina, histidina y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas.

Tabla 2

Características esenciales	D2	D3
Formulación líquida de etanercept que comprende:	Formulación líquida de anticuerpos que comprende (Resumen; Reiv. 1; Ejs. 1 – 3):	Formulación líquida o liofilizada de proteínas que comprenden una región Fc variante (un anticuerpo o una proteína de fusión Fc) (Resumen; Párr. [001]):
Etanercept	Anticuerpos anti TNF (Párr. [0055])	Etanercept (Resumen; Párr. [001]; Párr [0005]; Pág. 53, Párr. [0144], lín. 34)
Uno o más estabilizantes seleccionados del grupo que consiste en metionina, lisina, histidina y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas.	1mM a aproximadamente 400mM de metionina e histidina (Ej. 1 – 3; Reiv. 1)	Lisina o histidina (Parr. [0066]; Párr. [0073]; Párr. [0075]; Reivs. 35 – 39)

Los documentos D2 y D3 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque:

El documento D2 enseña que una forma de obtener composiciones estables de anticuerpos (entre los que menciona anticuerpos anti TNF (Párr. [0055])) es utilizando arginina y metionina como agentes estabilizantes (Reiv. 1, Ejs. 1 – 3).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la materia divulgada en el documento D2 consiste en que el documento D2 no divulga una composición líquida específica que comprenda etanercept.

El efecto logrado al incluir etanercept en las composiciones divulgadas en el documento D2 consiste en que se obtiene una formulación estable de etanercept.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar las composiciones divulgadas en el documento D2 para obtener composiciones líquidas estables de etanercept”.

Sin embargo, el documento D3 divulga formulaciones de proteínas comprendiendo una región variante Fc que mejoran en parte la estabilidad mediante la reducción de la propensión de tales moléculas a agregarse rápidamente. La anterioridad provee formulaciones tanto líquidas, como liofilizadas, las cuales pueden ser utilizadas para generar un líquido de alta concentración de proteína apropiado para su administración a un sujeto (Resumen). El documento D3 se refiere a composiciones que estabilizan proteínas teniendo una región Fc modificada (Ej. Un anticuerpo o una proteína Fc) (Pág. 3, lín. 19 y 20, Párr. [0006]), tal como etanercept (Pág. 2, Párr. [0005], lín. 31; Pág. 53, lín 34).

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:38722

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-282255

En una realización, la formulación de la anterioridad comprende una proteína Fc variante a aproximadamente 10mg/mL a aproximadamente 200mg/mL, un agente tampón a aproximadamente 1mM a aproximadamente 100mM, tiene un pH de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 8 y adicionalmente comprende uno o más componentes adicionales seleccionados del grupo que consiste de: un excipiente carbohidrato a aproximadamente 1% a aproximadamente 15% peso/volumen; un aminoácido catiónico a aproximadamente 1mM a aproximadamente 400mM; y un anión a aproximadamente 1m M a aproximadamente 200mM (Párr. [0012]). El agente tampón es seleccionado del grupo consistente de histidina, fosfato y citrato, el excipiente carbohidrato es seleccionado del grupo consistente de trehalosa, sucrosa, manitol, maltosa y rafinosa, el aminoácido catiónico es seleccionado del grupo consistente de lisina, arginina e histidina, y al anión es seleccionado del grupo consistente de citrato, succinato, y fosfato (Párr. [0013]; Párr. [0073] y Párr. [0075]); Reiv. 36 – 39). Opcionalmente, las formulaciones del documento D3 pueden adicionalmente comprender otros excipientes comunes y/o aditivos tal como sacáridos, polioles y otros aminoácidos incluyendo, pero no limitándose a glicina, metionina, aspartato y glutamato. Adicionalmente o alternativamente, las formulaciones de la anterioridad pueden comprender adicionalmente excipientes comunes y/o aditivos, tales como, pero no limitándose a solubilizadores, diluyentes, aglutinantes, estabilizantes, sales, solventes lipofílicos, surfactantes, quelantes, preservantes o similares (Párr. [0011]).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, se vería motivada por la información divulgada en los documentos D2 y D3 a formular composiciones que comprendan aminoácidos como estabilizantes porque, el documento D2 sugiere el uso de arginina o una combinación de arginina y metionina como agente estabilizante en composiciones de anticuerpos anti TNF y el documento D3 enseña que las composiciones líquidas de proteínas de fusión Fc (como etanercept) que comprenden un agente tampón y un aminoácido catiónico como arginina, lisina o histidina son menos propensas a la agregación, por lo cual la persona de nivel medio versada en la materia tendría una expectativa razonable de obtener composiciones estables de etanercept al usar como estabilizantes aminoácidos como lisina, histidina, una composición de metionina y arginina, o una combinación de metionina con un aminoácido intercambiable con arginina tal como son lisina e histidina. Por lo cual el objeto de la reivindicación 1 se considera obvio.

Conclusión:

La reivindicación 1 no cumple el requisito de novedad (Art. 16), y tampoco cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18), así como sus reivindicaciones dependientes 2 – 16.

Asimismo, los documentos D2 y D3 divulgan las características de las reivindicaciones dependientes así:

- Reivindicación 2: El documento D2 sugiere metionina como agente estabilizante

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:38722

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-282255

de composiciones de anticuerpos anti TNF (Párrs. [0062] y [0063]; Ej. 1 – 3; Reiv. 1).

- Reivindicación 3: El documento D3 enseña que las composiciones allí divulgadas pueden comprender una proteína Fc variante (como etanercept) de aproximadamente 10 mg/mL a aproximadamente 200mg/mL (Pág. 2, Párr. [0005], lín. 31; Pág. 53, lín 34; párr. [0010]).
- Reivindicación 5: El documento D2 enseña que las composiciones allí divulgadas pueden comprender un agente isotonizante (Párr. [0075]), un conservante (Párr. [0076]), y un agente de ajuste de pH (Párr. [0072]). El documento D3 enseña que la composición puede comprender un buffer (Párrs. [0013], [0220]), carbohidratos o agentes de tonicidad (Párrs. [0080] y [0220]) y conservantes (Párr. [0012], [0062] y [0078]).
- Reivindicación 6: El documento D3 enseña que el tampón puede ser de acetatos, citratos o fosfatos (Párr. [0220]).
- Reivindicación 7: El documento D3 enseña que el tampón se puede estar en una concentración entre 1mM y 100mM (Párr. [0221]).
- Reivindicación 8: El documento D3 entre los ejemplos de agentes isotonizantes menciona cloruro de sodio y dextrosa (Párr. [0220]). El documento D2 entre los ejemplos de agente isotonizante menciona cloruro de sodio y cloruro de potasio (Párr. [0075]).
- Reivindicación 9: El documento D3 enseña que el agente isotonizante puede estar en una cantidad de 100 moles a 1000 moles (párr. [0080]).
- Reivindicaciones 10 a 15: La formulación de la anterioridad D3 comprende una proteína Fc variante a aproximadamente 10mg/mL a aproximadamente 200mg/mL, un agente tampón a aproximadamente 1mM a aproximadamente 100mM, tiene un pH de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 8 y adicionalmente comprende uno o más componentes adicionales seleccionados del grupo que consiste de: un excipiente carbohidrato a aproximadamente 1% a aproximadamente 15% peso/volumen; un aminoácido catiónico a aproximadamente 1mM a aproximadamente 400mM; y un anión a aproximadamente 1m M a aproximadamente 200mM (Párr. [0012]). El agente tampón es seleccionado del grupo consistente de histidina, fosfato y citrato, el excipiente carbohidrato es seleccionado del grupo consistente de trehalosa, sucrosa, manitol, maltosa y rafinosa, el aminoácido catiónico es seleccionado del grupo consistente de lisina, arginina e histidina, y al anión es seleccionado del grupo consistente de citrato, succinato, y fosfato (Párr. [0013]; Párr. [0073] y Párr. [0075]); Reiv. 36 – 39). El documento D3 entre los ejemplos de agentes isotonizantes menciona cloruro de sodio y dextrosa (Párr. [0220]).

Respuesta a los argumentos de el) (los) la(s) señor(es) solicitante(s) / solicitante(s) / señora(s) solicitante(s)

La solicitante argumenta frente al documento D1 que el estabilizador de la formulación que comprende etanercept cristalino descrito en la anterioridad es un estabilizador específico del etanercept cristalino, el cual es estructuralmente diferente del etanercept no cristalino en una solución y que por ello no puede ser aplicado a un esteabilizador

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:38722

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-282255

para el etanercept en solución; y establece que la persona de nivel medio versada en la materia interesada en estabilizar el etanercept en solución no partiría del documento D1 que describe la cristalización del etanercept como medio para estabilizarlo porque el etanercept del documento D1 al ser cristalino no tiene los problemas de estabilidad que presenta el compuesto etanercept en solución.

No se acepta el argumento de la solicitante porque el documento D1 claramente sugiere el uso de L-metionina como solubilizante y estabilizante del etanercept en formulaciones líquidas y muy específicamente señala que éste aminoácido se puede incluir en una concentración de 0.05mM a 50mM (Col. 20, líns. 26 – 30; Col. 20, lín. 42 y col. 21, líns. 9 y 10). Adicionalmente, es importante señalar que un compuesto en solución se encuentra en estado molecular por lo cual no es posible hablar de formas cristalinas o no cristalinas cuando se habla de soluciones. La solicitante establece que el documento D2 menciona que la arginina y la metionina no influyen en la cantidad de productos de degradación de bajo peso molecular pero que la presente solicitud se basa en la disminución en la producción de productos de degradación durante el almacenamiento.

Frente al documento D2, la solicitante señala que los anticuerpos a los que éste se refiere y el etanercept son sustancias diferentes y por eso el objeto de la estabilización es diferente entre la presente solicitud y el documento D2. Adicionalmente la solicitante menciona que el estabilizador del documento D2 básicamente incluye arginina, mientras que el estabilizante de la presente solicitud no incluye arginina.

Frente al argumento de la solicitante cabe mencionar que el estabilizante del documento D2 comprende metionina y arginina, y teniendo en cuenta que las reivindicaciones de la solicitud son de tipo abierto, es decir que no excluyen la inclusión de otros ingredientes, el argumento de la solicitante no es válido, más aun teniendo en cuenta que la descripción de la presente solicitud señala que se puede incluir L-arginina como estabilizante conocido para etanercept.

Por otro lado, cabe decir que a pesar que el documento D2 no mencione específicamente una proteína como el etanercept, éste menciona una gran cantidad de proteínas de diferente tipo por lo cual la persona de nivel medio versada en la materia se vería motivada a incluir la metionina como estabilizante del etanercept porque el documento D1 que se refiere específicamente a composiciones de etanercept lo sugiere como solubilizante y estabilizante para composiciones líquidas de dicha proteína.

En cuanto a los productos de degradación, cabe señalar que en los ejemplos de la presente solicitud se presenta que las composiciones presentan un porcentaje de degradación pero nunca se menciona cuáles son los productos de degradación encontrados, ni su peso molecular. Finalmente, es importante señalar que el análisis de nivel inventivo realizado a la presente solicitud se basa en las enseñanzas que en conjunto divulgan los documentos D1 y D2 y no en las enseñanzas de dichos documentos de forma independiente.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:38722

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-282255

La solicitante establece que el documento D2 se refiere a la estabilización de un anticuerpo, el cual es completamente diferente del etanercept y D3 se refiere a una formulación líquida que comprende una proteína con Fc variante y que por lo tanto la persona de nivel medio versada en la materia que quisiera obtener una solución acuosa estable de etanercept, no podría llegar de forma obvia a ésta partir de los conocimientos del documento D2 en combinación con el documento D3. La solicitante menciona que en el caso de fármacos proteicos, la composición de los estabilizadores optimizados puede variar en función de la proteína empleada y que no puede inferirse por el hecho de que las proteínas sean similares la composición de los estabilizadores tenga que ser también similar.

Frente al argumento de la solicitante este despacho considera que la persona de nivel medio versada en la materia si se vería motivada por la información divulgada en los documentos D2 y D3 a formular composiciones que comprendan aminoácidos como estabilizantes porque, el documento D2 sugiere el uso de arginina o una combinación de arginina y metionina como agente estabilizante en composiciones de una gran cantidad de diferentes tipos de proteínas como anticuerpos anti TNF y el documento D3 enseña que las composiciones líquidas de proteínas de fusión Fc (como etanercept u otra variedad de anticuerpos) que comprenden un agente tampón y un aminoácido catiónico como arginina, lisina o histidina son menos propensas a la agregación, por lo cual la persona de nivel medio versada en la materia tendría la expectativa razonable de obtener composiciones estables de etanercept al usar como estabilizantes aminoácidos como lisina, histidina, una composición de metionina y arginina, o una combinación de metionina con un aminoácido intercambiable con arginina tal como son lisina e histidina.

La solicitante argumenta que en el documento D3 se considera esencial el uso de un tampón y que dicho documento señala que la formulación debe comprender al menos uno de los componentes a) – d), pudiéndose llevar a cabo una gran variedad de combinaciones y que por llo el fundamento técnico de comprender al menos un estabilizador seleccionado de lisina, metionina, e histidina pero excluyendo el tampón, que es una sustancia esencial en el documento D3, no podría concebirse a partir de dicho documento.

No se acepta el argumento de la solicitante porque todas las composiciones ejemplificadas en la descripción de la presente solicitud comprenden un tampón de fosfato. Por otro lado, cabe señalar que la reivindicación 1 es una reivindicación de tipo abierto por lo cual no excluye la inclusión de otros componentes, y adicionalmente, las reivindicaciones dependientes 5, 6 y 10 – 15 mencionan la inclusión de tampón de fosfatos.

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,

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:38722

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-282255

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Declarar fundada la oposición presentada por (el) (los) la(s) sociedad(es) Procaps S.A., Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S., y Tecnoquímicas S.A., de acuerdo con las razones expuestas en la parte considerativa de la presente Resolución.

ARTÍCULO SEGUNDO: Denegar la patente de invención a la creación titulada "FORMULACIÓN LÍQUIDA ESTABLE DE ETANERCEPT".

ARTÍCULO TERCERO: Notificar el contenido de la presente resolución a (el) (los) la(s) sociedad(es) LG Life Science LTD, y a (el) (los) la(s) sociedad(es) Procaps S.A., Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S., y Tecnoquímicas S.A. en calidad de Opositor (a) (es) (as), advirtiéndoles 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 Jul 2015

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor(a)

ERNESTO CAVELIER FRANCO, ernesto.cavelier@phrlegal.com

Doctor(a)

JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR, info@reyes-abogados.com

Doctor(a)

PROCAPS S.A., NOTIFICACIONES@MUNOZAB.COM

Doctor(a)

LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S, lafrancolsa@lafrancol.co

Elaboró: Juanita Catalina Rico Valbuena

Revisó: Rubiela Pacanchique Vargas

Revisó: Jose Luis Salazar Lopez

Aprobó: José Luis Londoño Fernández