

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 33804

Ref. Expediente N° 15287641

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 2 de diciembre de 2015, con el N° 15-287641-0000-0000, por MABXIENCE, S.A., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "FORMULACIONES ALTERNATIVAS PARA POLIPÉPTIDOS DE FUSIÓN TNFR:Fc", que corresponde a la solicitud internacional PCT/EP2014/058695 del 29 de abril de 2014.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 764 del 20 de junio de 2016, habiéndose presentado oposición por parte de la(s) sociedad(es) LAFRANCOL S.A.S., la(s) cual(es) una vez fue(ron) estudiada(s) por el Despacho, sí desvirtúan la patentabilidad del objeto en estudio como se analizará mas adelante.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 16408, notificado el 21 de noviembre de 2017, 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° 15287641 del 16 de febrero de 2018, presentó aclaraciones, atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo.

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."*

Como se indicó en el examen de patentabilidad la reivindicación de prioridad no se acepta porque su contenido técnico no corresponde con el de la prioridad reivindicada. La reivindicación 1 de la presente solicitud reclama una composición que comprende una sal en una concentración desde 80 a 130 mM, que no corresponde a una

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 33804

Ref. Expediente N° 15287641

característica técnica de la composición reclamada en los documentos de prioridad EP 13166228.0, EP 13166230.6 y EP 13180169.8. Asimismo, la característica esencial correspondiente a una concentración del tampón acuoso de 15 mM a 100 mM y el disclaimer de la reivindicación 4 “donde la sal no está presente en una concentración de 100 mM” no están incluidas en los mencionados documentos de prioridad.

SEXTO: Que la(s) reivindicación(es) 1 a 14 (Radicado N° 15-287641-00003-0000), no cumple(n) con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

6.1. Oposición presentada.

Argumentos de la Sociedad Opositora

Dice la opositora que el documento WO2011/141926 del 17 de noviembre de 2011 reivindica de manera específica una formulación que comprende 25 a 50 mg/mL de etanercept, 1 mM a 50 mM de ácido aspártico, 1mM a 50 mM de lisina, 10 mM a 50 mM de fosfato de sodio y potasio, 0.75 % a 3 % de sacarosa, 50 a 150 mM de NaCl, 0.1 mM a 2 mM de EDTA, 0.05 mg/mL a 1.0 mg/mL de polisorbato 20 a un pH de 6.0 a 7.0, lo cual le resta nivel inventivo a la presente solicitud.

Argumenta la opositora que el documento WO 2012/165917 del 6 de diciembre de 2012 enseña en la tabla 4 las composiciones 13 y 14, que comprenden etanercept 50 mg/mL, solución fosfato 10 mM, NaCl 120 mM, metionina 12.5 o 25 mM a un pH 6.3, que le resta nivel inventivo a la presente solicitud.

Señala la opositora que el documento WO 2012/143418 del 26 de octubre de 2012 divulga una composición que comprende de 0.1 a 0.7 mM de TNFR:Fc, 25 a 120 mM de buffer citrato, 15 a 100 mM de lisina, 10 a 100 mM de sacarosa y 5 a 200 mM de cloruro de sodio a pH aproximado de 6.3, donde el TNFR:Fc es etanercept, lo cual afecta el nivel inventivo de la solicitud.

Dice la opositora que el documento US2013/101584 del 25 de abril de 2013 enseña una composición que comprende entre 25 y 75 mg/mL de etanercept, aproximadamente 1-10% de xilitol, alrededor de 1 a 30 mM de fosfato de sodio, opcionalmente hasta 5% de meglumina entre otros excipientes, que afecta el nivel inventivo de la solicitud.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 33804

Ref. Expediente N° 15287641

Señala la opositora que el documento US2013/101583 del 25 de abril de 2013 divulga una formulación que comprende aproximadamente 50 mg/mL de etanercept, 75 mM de cloruro de sodio, alrededor de 10 a 30 mM de fosfato de sodio, 3% en peso de sacarosa, entre otros excipientes en concentraciones que afectan el nivel inventivo de la presente solicitud.

Dice la solicitante que el documento WO2013/006454 del 10 de enero de 2013 enseña una composición que comprende 50 mg/mL de etanercept, alrededor de 10 mM de fosfato de sodio, aproximadamente 140 mM de cloruro de sodio y aproximadamente 1% de sacarosa, en donde el pH de la composición es alrededor de 6.0 a 7.0. Concluye la solicitante que, teniendo en cuenta los antecedentes expuestos, es evidente que la solicitud se desprende del arte previo y no presenta nivel inventivo.

Argumentos de la Sociedad Solicitante

La solicitante indica que no existe enseñanza en el arte previo acerca de la utilidad de la sacarosa como agente estabilizante de formulaciones que comprenden etanercept como principio activo. En relación con el documento WO2011/141926, la solicitante adjunta un informe de investigación en el que se comparó la estabilidad de etanercept de diferentes formulaciones y en el que concluye que el aumento en la cantidad de sacarosa en la formulación incrementa su estabilidad.

Frente al documento WO2012/165917, la solicitante menciona que sólo lista la sacarosa como un agente isotónico o un excipiente, únicamente brinda ejemplos de formulaciones que comprenden 20 mg/mL de sacarosa o menos y menciona el uso de estabilizantes seleccionados entre metionina, lisina o histidina, los cuales no son utilizados en la formulaciones de la solicitud.

La solicitante menciona que el documento WO2012/143418 solo menciona que la sacarosa puede ser usada como un modificador de la tonicidad y, aunque menciona que la sacarosa puede tener un pequeño efecto en la estabilidad de la formulación, no cuenta con un estudio más amplio. Señala la solicitante que existen diferencias entre la formulación reclamada en la reivindicación 4 y las formulaciones de este documento, entre las cuales se encuentra que las formulaciones divulgadas en este documento comprenden aminoácidos libres y NaCl en 100 mM, mientras que la formulación reclamada no contiene aminoácidos libres como estabilizantes y tampoco NaCl en 100 mM.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 33804

Ref. Expediente N° 15287641

En relación con el documento US2013/101584, la solicitante menciona que solamente lista la sacarosa como un modificador de la tonicidad o un excipiente y, por lo tanto, no da un indicio de aumentar la proporción de sacarosa en la formulación para incrementar la estabilidad de esta.

La solicitante manifiesta que el documento US2013/0101583 no menciona que la sacarosa por si sola puede ser un agente estabilizante y lista la sacarosa como un modificador de la tonicidad o un excipiente, por lo que no proporciona información alguna sobre la actividad de la sacarosa como agente estabilizante en altas proporciones.

Frente al documento WO2013/006454, la solicitante resalta que no indica que la sacarosa puede ser un estabilizante, de manera que, a partir de las enseñanzas de este documento, no habría podido llegarse a la formulación reclamada.

Señala la solicitante que una persona versada en la materia no habría determinado a partir de las enseñanzas de los documentos referenciados que una formulación de etanercept como la divulgada en el documento WO2011/141926 podría mejorarse incrementando la concentración de sacarosa y eliminando los aminoácidos. La solicitante argumenta que los inventores de la presente solicitud encontraron de manera inesperada que el aumento de la concentración de sacarosa en la formulación y la eliminación de los aminoácidos resultaban en un efecto estabilizante que no era conocido previamente.

Respuesta del Despacho

Frente al documento WO2011/141926 presentado por la opositora, esta Oficina encuentra que enseña el uso de estabilizantes en la formulación que pueden ser seleccionados de aminoácidos, así como el aminoácido arginina como agente modificador de la osmolalidad. Teniendo en cuenta que la composición de la presente solicitud no comprende aminoácidos como arginina, este documento no se considera en el examen de patentabilidad de la solicitud.

En relación con el documento WO 2012/165917 presentado por la opositora, esta Oficina encuentra que enseña sobre el uso de aminoácidos como metionina, lisina e histidina como estabilizantes apropiados para etanercept. En este sentido, este documento no se tiene en cuenta dentro del examen de patentabilidad.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 33804

Ref. Expediente N° 15287641

Frente al documento WO 2012/143418, esta Oficina encuentra que enseña la utilidad de reemplazar el tampón de fosfatos por un sistema tampón de citrato y el estabilizante arginina por lisina como medio para mejorar la estabilidad de etanercept. Teniendo en cuenta que la composición de la presente solicitud no comprende el uso de aminoácidos para mejorar su estabilidad, este documento no se tiene en cuenta en el examen de patentabilidad.

En relación con el documento US2013/101583 presentado por la opositora, esta Oficina encuentra que enseña el uso de aminoácidos como cisteína, histidina y glicina como agente modificantes de la tonicidad de la composición, por lo que no es tenido en cuenta en el examen de patentabilidad de la presente solicitud.

Los documentos WO2013/006454 y US2013/101584 presentados afectan el nivel inventivo del objeto de esta solicitud, por lo cual se considerarán dentro del examen de patentabilidad y en consecuencia la oposición sí se considera fundada.

6.2. Objeto de la invención.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar una formulación líquida estable de polipéptidos TNF:Fc.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una composición acuosa, caracterizada porque comprende etanercept, una sal, un tampón acuoso y un excipiente, donde ni la arginina ni la cisteína se encuentran presentes en la composición.

6.3. Determinación del estado de la técnica.

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 29 de abril de 2014, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud internacional.

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	WO2013/006454	"Arginine-free TNFR:FC-fusion	10/Enero/2013

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 33804

Ref. Expediente N° 15287641

		polypeptide compositions and methods of use"	
D2	US 2013/0101584	"Etanercept formulations stabilized with xylitol"	25/Abril/2013

El documento D1¹ divulga una composición acuosa, caracterizada porque comprende etanercept en una concentración de 25-50 mg/mL (Pág. 13, líneas 9-21, Ej. 1, Tabla 1).

El documento D2² enseña una composición que comprende etanercept en una concentración de 50 mg/mL, (Pág. 8, formulación 2:11), un tampón acuoso, donde el tampón es succinato (Párr. 72).

6.4. 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 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, las composiciones reclamadas en la solicitud no tienen nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 se refiere a: *"Una composición acuosa, caracterizada porque comprende:*

- *etanercept*
- *un sal presente a una concentración de desde 80 a 130 mM en donde la sal se selecciona de entre cloruro de sodio, cloruro de potasio, citrato de sodio, sulfato de magnesio, cloruro de calcio, hipoclorito de sodio, nitrato de sodio, sulfuro de mercurio, cromato de sodio y dióxido de magnesio; y*
- *un tampón acuoso, en donde el tampón acuoso es tampón de fosfato de sodio y/o potasio y en donde el tampón acuoso está presente a una concentración de 20 a 30 mM; y*
- *un excipiente que es sacarosa en donde la concentración de sacarosa esta entre 34.80 mg/mL,*

¹ <https://patents.google.com/patent/WO2013006454A1/en>

² <https://patents.google.com/patent/US20130101584A1/en>

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Resolución N° 33804

Ref. Expediente N° 15287641

caracterizada porque ni la arginina ni la cisteína se encuentran presentes en la composición.” (Ver radicado N° 15-287641-00003-0000)

La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 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
Una composición acuosa, caracterizada porque comprende: - etanercept	Una composición acuosa, caracterizada porque comprende etanercept en una concentración de 25-50 mg/mL (Pág. 13, líneas 15-21, Ej. 1, Tabla 1)
- un sal presente a una concentración de desde 80 a 130 mM en donde la sal se selecciona de entre cloruro de sodio, cloruro de potasio, citrato de sodio, sulfato de magnesio, cloruro de calcio, hipoclorito de sodio, nitrato de sodio, sulfuro de mercurio, cromato de sodio y dióxido de magnesio; y	- cloruro de sodio en una concentración de 50 a 150 mM; y (Pág. 13, líneas 15-21, Ej. 1, Tabla 1)
- un tampón acuoso, en donde el tampón acuoso es tampón de fosfato de sodio y/o potasio y en donde el tampón acuoso está presente a una concentración de 20 a 30 mM; y	- un tampón de fosfato de sodio en una concentración de 10 a 50 mM; y (Pág. 13, líneas 15-21, Ej. 1, Tabla 1)
- un excipiente que es sacarosa en donde la concentración de sacarosa esta entre 34-80 mg/mL	- un excipiente que es sacarosa en una concentración entre 0,5 y 1,5 mg/mL (Pág. 13, líneas 9-14, Ej. 1, Tabla 1)
caracterizada porque ni la arginina ni la cisteína se encuentran presentes en la composición.	La composición no contiene arginina ni cisteína. (Ej. 1, Tabla 1)

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga una composición acuosa, caracterizada porque comprende etanercept en una concentración de 25-50 mg/mL, cloruro de sodio en una concentración de 50 a 150 mM; y un tampón de fosfato de sodio en una concentración de 10 a 50 mM; y un excipiente que es sacarosa en una concentración (Pág. 13, líneas 9-21, Ej. 1, Tabla 1). El documento D1 también enseña que la concentración de uno o más excipientes, como la sacarosa, que es utilizada como estabilizante, puede ser de hasta 50 mg/mL (Pág. 13, líneas 9-14 y Ej. 1, Tabla 1) y que la composición tiene un pH de 5.5 a 7.8 (Pág. 4, línea 21).

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 33804

Ref. Expediente N° 15287641

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la composición divulgada en el documento D1 consiste en que el documento D1 no enseña los mismos rangos de concentración de los excipientes en la composición y la composición reclamada tampoco comprende cisteína.

Esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja a la composición reclamada porque no presenta una mayor estabilidad, según lo establecido en la descripción.

El problema técnico objetivo de esta solicitud consiste en la necesidad de una composición de etanercept alternativa a la ya conocida en el documento D1.

Teniendo en cuenta que el documento D1 ya divulgaba una composición acuosa, caracterizada porque comprende etanercept en una concentración de 25-50 mg/mL, cloruro de sodio en una concentración de 50 a 150 mM; y un tampón de fosfato de sodio en una concentración de 10 a 50 mM; y un excipiente que es sacarosa en una concentración de 1%, caracterizada porque arginina no se encuentra presente en la composición (Pág. 13, líneas 9-21, Ej. 1, Tabla 1), la persona del oficio medianamente versada en la materia habría inferido sin mucho esfuerzo de su parte, ajustar las concentraciones de los excipientes en la composición, teniendo en cuenta que abarcan los rangos de concentración de la reivindicación 1, y llegar así al objeto reclamado en la solicitud. La persona del oficio medianamente versada en la materia se vería motivada a realizar ajustes en la concentración de los excipientes de la composición divulgada en el documento D1 porque permite obtener una composición farmacéutica acuosa que es estable por largos periodos de tiempo (Pág. 6, líneas 5-7, Ej. 3).

De manera que la solución propuesta por esta solicitud en la reivindicación 1 y en las reivindicaciones 2 – 3, 11, 12 y 14 es obvia y no tiene nivel inventivo.

La reivindicación 4 consiste en: *“Una composición acuosa, caracterizada porque comprende:*

- etanercept*
- un sal presente a una concentración de desde 80 a 130 mM en donde la sal se selecciona de entre cloruro de sodio, cloruro de potasio, citrato de sodio, sulfato de magnesio, cloruro de calcio, hipoclorito de sodio, nitrato de sodio, sulfuro de mercurio, cromato de sodio y dióxido de magnesio; y*
- un tampón acuoso, en donde el tampón acuoso es tampón succinato; y*

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 33804

Ref. Expediente N° 15287641

- un excipiente seleccionado entre el grupo de trehalosa y sacarosa o una combinación de estas, caracterizada porque el aminoácido libre no se encuentra presente en la composición”.

(Radicado N°. 15-287641-00003-0000).

Características esenciales	D1	D2
Una composición acuosa, caracterizada porque comprende: - etanercept	Una composición acuosa, caracterizada porque comprende etanercept en una concentración de 25-50 mg/mL (Pág. 13, líneas 15-21, Ej. 1, Tabla 1)	Una composición acuosa estabilizada de etanercept en una concentración de 25 a 75 mg/mL, o preferiblemente 50 mg/mL (párr. 0019, reiv. 1 y 2, formulación 2:11)
- un sal presente a una concentración de desde 80 a 130 mM en donde la sal se selecciona de entre cloruro de sodio, cloruro de potasio, citrato de sodio, sulfato de magnesio, cloruro de calcio, hipoclorito de sodio, nitrato de sodio, sulfuro de mercurio, cromato de sodio y dióxido de magnesio; y	- cloruro de sodio en una concentración de 50 a 150 mM; y (Pág. 13, líneas 15-21, Ej. 1, Tabla 1)	Un modificador de la tonicidad que es una sal como cloruro de sodio, cloruro de potasio o citrato de sodio. (párr. 0077, formulación 2:19; reiv. 7 y 8)
- un tampón acuoso, en donde el tampón acuoso es tampón succinato	- un tampón de fosfato de sodio en una concentración de 10 a 50 mM; y (Pág. 13, líneas 15-21, Ej. 1, Tabla 1)	Un tampón acuoso, donde el tampón es succinato. (Párr. 72)
- un excipiente seleccionado del grupo de trehalosa y sacarosa o una combinación de estas	- un excipiente que es sacarosa en una concentración entre 0.5 y 1.5 mg/mL (Pág. 13, líneas 9-14, Ej. 1, Tabla 1)	Sacarosa en una concentración de hasta 5% en peso. (párr. 0019; formulación 2:11 y 2:19; reiv. 7 y 8)
caracterizada el aminoácido libre no se encuentra en la composición	La composición no contiene arginina ni otros aminoácidos. (Ej. 1, Tabla 1)	Las composiciones no contienen arginina ni cisteína o cualquier otro aminoácido. (Formulaciones 1:17, 2:10, 2:11, 2:18 y 2:19)

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 4 porque divulga una composición acuosa, caracterizada

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 33804

Ref. Expediente N° 15287641

porque comprende etanercept en una concentración de 25-50 mg/mL, cloruro de sodio en una concentración de 50 a 150 mM; y un tampón de fosfato de sodio en una concentración de 10 a 50 mM; y un excipiente que es sacarosa en una concentración de 1%, caracterizada porque arginina no se encuentra presente en la composición (Pág. 13, líneas 9-21, Ej. 1, Tabla 1). El documento D1 también enseña que la composición tiene un pH de 5.5 a 7.8 (Pág. 4, línea 21).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 4 y la composición divulgada en el documento D1 consiste en que el tampón acuoso de la composición reclamada es tampón succinato.

Esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja a la composición reclamada porque no presenta una mayor estabilidad, según lo establecido en la descripción.

El problema técnico objetivo de esta solicitud consiste en la necesidad de una composición de etanercept alternativa a la ya conocida en el documento D1.

Teniendo en cuenta que el documento D1 ya divulgaba una composición acuosa, caracterizada porque comprende etanercept en una concentración de 25-50 mg/mL, cloruro de sodio en una concentración de 50 a 150 mM; y un tampón de fosfato de sodio en una concentración de 10 a 50 mM; y un excipiente que es sacarosa en una concentración de 1%, caracterizada porque arginina no se encuentra presente en la composición (Pág. 13, líneas 9-21, Ej. 1, Tabla 1), y que el documento D2 enseña una composición que comprende etanercept en una concentración de 50 mg/mL, (Pág. 8, formulación 2:11), cloruro de sodio en una concentración de 10 mM (Pág. 8, formulación 2:19), un tampón acuoso, donde el tampón es succinato (Párr. 72), sacarosa en una concentración de 5% (Pág. 8, formulación 2:19), caracterizada porque arginina no se encuentra presente en la composición (Párr. 9), la persona del oficio medianamente versada en la materia habría inferido sin mucho esfuerzo de su parte, utilizar, en la composición del documento D1, el tampón succinato de la composición divulgada en el documento D2, y llegar así al objeto reclamado en la solicitud.

De manera que la solución propuesta por esta solicitud en la reivindicación 4 y en las reivindicaciones 5 – 10 y 13 es obvia y no tiene nivel inventivo.

Respuesta a los argumentos de la solicitante

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 33804

Ref. Expediente N° 15287641

En su respuesta al Oficio No. 16408 la sociedad solicitante presenta una modificación al título de la solicitud a: “FORMULACIONES ALTERNATIVAS PARA ETANERCEPT”, al respecto esta Superintendencia encuentra que el nuevo título se ajusta a lo solicitado y divulga apropiadamente el objeto de la presente solicitud.

En cuanto a la falta de nivel inventivo de la reivindicación 1, la solicitante manifiesta que los rangos y valores mencionados en la reivindicación 1 están asociados con un incremento de la estabilidad de la formulación de etanercept. La solicitante indica que las formulaciones F2, F3 y F6 se encuentran dentro del alcance de las modalidades divulgadas en D1 (pág. 13, líneas 9-14). La solicitante indica que la formulación F5 demostró una mayor estabilidad en comparación con las formulaciones F2, F3 y F5, que, como se mencionó anteriormente, están dentro del alcance del documento D1. Agrega que el problema técnico objetivo sobre el documento D1 debería formularse así: “¿Cómo proveer formulaciones de etanercept más estables que las divulgadas en el documento D1?”

En cuanto tiene que ver con los resultados del estudio de estabilidad presentados por la solicitante se aclara que dicho estudio no corresponde a una evaluación comparativa entre las formulaciones divulgadas en D1 y la formulación F5 comprendida en el alcance de la reivindicación 1 de la presente solicitud, por lo tanto, no se demuestra una ventaja de la formulación F5 frente a la solución propuesta en D1. De igual forma, esta formulación F5 no representa las composiciones que comprenden altas concentraciones de sacarosa (80mg/mL), lo cual se considera la diferencia esencial entre la solicitud y el arte previo. La solicitante afirma que las formulaciones F2, F3 y F5 están dentro del alcance del documento D1, al respecto este Despacho se encuentra en desacuerdo con la afirmación realizada por la solicitante, ya que dichas formulaciones F2 y F3 comprenden 10 mg/mL de sacarosa, lo cual no está contemplado en las formulaciones de D1 que indica que este componente se encuentra dentro del rango de 0.5% a 1.5%. Por otra parte, esta Superintendencia no comprende por qué la solicitante en este párrafo afirma que F5 está dentro del alcance de D1 (pág. 3, párrafo 1. Respuesta al examen de fondo), cuando su vez también está indicando que esta formulación es representativa de la presente solicitud.

En lo referente al problema técnico, esta Superintendencia se permite aclarar que en la descripción del problema planteado se indicó que el mismo consiste en la necesidad de proporcionar una formulación líquida estable de polipéptidos de TNF:Fc, tal como fue planteado por la solicitante en la descripción. Sin embargo, en el examen de nivel inventivo para la determinación del problema técnico objetivo se debe considerar la

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 33804

Ref. Expediente N° 15287641

información contenida en el estado de la técnica, que en este caso se encuentra representado por el documento D1, el cual divulga los elementos esenciales de las formulaciones de la presente solicitud y de manera previa provee una solución al problema técnico mediante composiciones líquidas de etanercept que comprenden un buffer, una sal, sacarosa y están libres de aminoácidos (ejemplo 1), como se observa en el estudio de estabilidad a -70°C y $5+/-3^{\circ}\text{C}$, la formulación presenta una apropiada estabilidad en términos de apariencia, concentración de proteína y tamaño.

La solicitante afirma que el efecto técnico está asociado con la concentración de sacarosa de 34 a 80 mg/mL lo que no es obvio en vista del documento D1.

Con respecto a la anterior afirmación este Despacho considera que no existe evidencia técnica que soporte que las elevadas concentraciones de sacarosa sean la responsables de proveer una estabilidad superior a las composiciones de la presente solicitud con respecto a la materia divulgada en D1. No existe información en la descripción relacionada con la evaluación de formulaciones que comprendan 80mg/mL de sacarosa y la única formulación ensayada dentro de este rango es F5 que posee una concentración de 34 mg/ml de sacarosa, sin embargo, la solicitante presenta los resultados para las formulaciones F1, F5, F6 y F8 (Descripción, pág. 23), y se demuestra que la concentración de proteínas se encuentra en, o cerca de, el objetivo (50mg/ml), por lo tanto, las formulaciones que comprenden menos de 34 mg/mL de sacarosa tales como F1 y F8 (10 mg/mL) también son estables.

En cuanto al estudio de turbidez la solicitante concluye que no se observó un aumento adicional significativo en la turbidez para las formulaciones F5, F8 o F1 después de 1 o 3 meses bajo todas las condiciones en comparación con $t=0$ (Descripción, pág. 25), por lo tanto la formulación F5 de la presente solicitud con 34 mg/mL presenta el mismo grado de estabilidad frente a las formulaciones que solo tienen 10 mg/mL de sacarosa en lo relacionado con turbidez. Del mismo modo, la solicitante concluyó que no se observaron cambios significativos en los conteos de partículas subvisibles para F1, F3, F5, F6 y F8 (Descripción, pág. 28), por lo tanto, las formulaciones con un contenido de menos de 34 mg/mL de sacarosa consecuencia, poseen las mismas características en cuanto a partículas que las formulaciones reclamadas por la solicitante. El ensayo de potencia basado en células permite concluir que la mayoría de las muestra de prueba tenían potencias relativas cercanas a 100% (comparables a la del estándar de referencia) (Descripción, pág. 39), sin embargo, F3 demuestra la mayor potencia después de 14 días de almacenamiento a 50°C (Descripción, pág. 40), F3 solo comprende 10 mg/mL de sacarosa, lo que evidencia que formulaciones

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 33804

Ref. Expediente N° 15287641

con menos de 34 mg/mL de sacarosa pueden ser más estables bajo estas condiciones. Finalmente, la solicitante concluye que las formulaciones F5 (34 mg/mL de sacarosa) y F8 (10 mg/mL de sacarosa) fueron identificadas como formulaciones guía en base a la mayor estabilidad general y potencia relativa del análisis realizado, indicando que F8 tuvo una performance comparable o mejor que F1 (formulación líquida de innovator correspondiente al arte previo) y mejor que las formulaciones F3 y F6 (Descripción pág. 41). Por lo tanto, la composición con mejor estabilidad es aquella que comprenden 10 mg/mL de sacarosa (F8) y no las que son objeto de la presente solicitud, es decir las que poseen entre 34 y 80 mg/mL de sacarosa (F4 y F5).

Por lo tanto, este Despacho concluye que el problema técnico objetivo consiste en proveer composiciones líquidas estables alternativas a las divulgadas en D1 y que las mismas carecen de un efecto técnico inesperado o sorprendente.

Es pertinente señalar que no es clara la afirmación de la solicitante con respecto a que las formulaciones F2, F3 y F6 se encuentran dentro del alcance de las modalidades de D1, ya que estas tres formulaciones comprenden 10 mg/mL de sacarosa, lo cual no está dentro del alcance de D1. Del mismo modo, en la tabla presentada por la solicitante en su respuesta (pág. 2) se indica que las formulaciones de D1 comprenden entre 7.5-15 mg/mL de sacarosa, rango que no se encuentra reportado en dicha anterioridad.

La solicitante argumenta que en ninguno de los ejemplos de D1 se indica que la concentración de sacarosa pueda ser de hasta 50 mg/mL. Al respecto este Despacho encuentra que si bien la anterioridad establece que la sacarosa se encuentra en una concentración en el rango de 0.5 y 1.5 mg/mL (Pág. 13, líneas 9-14, Ej. 1, Tabla 1), la presente solicitud carece de información técnica que permita establecer una ventaja inesperada o sorprendente con respecto a la presencia de 50 mg/mL de sacarosa. La formulación F5 presentada por la solicitante como “una mejora sobre la modalidad divulgada en el documento D1” tan solo comprende 10 mg/mL de sacarosa, por lo tanto, el argumento de la solicitante carece de evidencia técnica que permita establecer una mejora relacionada con la presencia de concentraciones altas de sacarosa (80mg/mL). De igual forma, la solicitud carece de información que permita determinar una ventaja o efecto relacionado con la presencia de trehalosa en las formulaciones por lo cual no es claro cuál es la ventaja de la presencia de esta y cuándo seleccionar sacarosa o trehalosa o si estas son intercambiables.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 33804

Ref. Expediente N° 15287641

Con respecto a la reivindicación 4 la solicitante afirma que las formulaciones F2, F3 y F6 de la presente solicitud están dentro del alcance de las formulaciones del documento D1, sin embargo, se demostró que la formulación F8 funcionó mejor que las formulaciones F1-4 y F6-7, en cuanto a la estabilidad de estas, dando cuenta así de un efecto técnico inesperado. La invención reclamada en la reivindicación 4 no es obvia en vista al arte previo, puesto que la persona versada en la materia en búsqueda del desarrollo de una formulación más estable no encontraría la solución a dicho problema técnico en el documento D2, puesto que dicho documento no provee ninguna indicación acerca del reemplazo de un buffer de fosfato con un buffer succinato para mejorar la estabilidad de una formulación. De hecho, si bien el documento D2 menciona el buffer succinato dentro de un amplio número de buffers (párrafo [0072]) dicho documento establece que se prefiere el buffer fosfato (párrafo [0073]).

En respuesta a los anteriores argumentos esta Superintendencia respetuosamente se permite aclarar que las formulaciones F5 (34 mg/mL de sacarosa, buffer fosfatos) y F8 (10 mg/mL de sacarosa, buffer succinato) fueron identificadas como formulaciones guía en base a la mayor estabilidad general y potencia relativa del análisis realizado en el caso de F5 el buffer utilizado fue de fosfatos, por lo cual no se puede concluir que las composiciones que comprenden buffer succinato sean superiores a aquellas que tienen buffer fosfato, ya que las dos formulaciones presentan adicionalmente diferencias en el contenido de sacarosa, por lo tanto no es posible establecer si las diferencias en estabilidad se deben al buffer utilizado o a la concentración de sacarosa. De igual forma, se debe resaltar el hecho de que la formulación F8 contiene solo 10mg/mL de sacarosa lo cual está por debajo del rango propuesto por la solicitante en la reivindicación 1 de 34 a 80mg/mL y al cual la solicitante le atribuyó el efecto técnico en todos sus anteriores argumentos. Tampoco es sorprendente que las formulaciones de etanercept que comprenden buffer succinato sean estables ya que el documento D2 lo divulga como una alternativa al buffer de fosfato. Igualmente, no es claro por qué la solicitante excluye de manera puntual el valor de 100mM de la reivindicación 4, del rango de 80 a 130 mM para la sal. De otro lado, la formulación F3 no representa las formulaciones de D1 como lo indica la solicitante. En consecuencia, las formulaciones de la reivindicación 4 y sus dependientes se derivan de manera evidente del arte previo representado por D1 y D2 y carece de nivel inventivo.

OCTAVO: Que de acuerdo con el objeto de la solicitud, el título quedará de la siguiente manera: “FORMULACIONES ALTERNATIVAS PARA ETANERCEPT”.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 33804

Ref. Expediente N° 15287641

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

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Declarar fundada la oposición presentada por la(s) sociedad(es) LAFRANCOL S.A.S., 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 "FORMULACIONES ALTERNATIVAS PARA ETANERCEPT".

ARTÍCULO TERCERO: Notificar el contenido de la presente resolución a la(s) sociedad(es) MABXIENCE, S.A., y a la(s) sociedad(es) opositora(s) LAFRANCOL S.A.S., entregándoles copia de la misma y advirtiéndoles que contra ellas 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., a los 17 de mayo de 2018



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO
Superintendente de Industria y Comercio