

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 25477

Ref. Expediente N° 15312910

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

En ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en el numeral 34 del artículo 3 del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO

PRIMERO: Que mediante Resolución N° 12338 del 21 de Febrero de 2018, la Superintendencia de Industria y Comercio denegó la patente de invención a la creación denominada: “FORMULACIÓN LÍQUIDA ESTABLE DE ETELCALCETIDA (AMG 416), LACTATO Y CLORURO DE SODIO”, con fundamento en el artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, al estimar que la materia de las reivindicaciones 1 a 13 no cumple con el requisito de nivel inventivo.

SEGUNDO: Que mediante escrito radicado en esta Entidad el 07 de Abril de 2018 con el N° NC2018/0003706 encontrándose dentro del término establecido para el efecto, la sociedad AMGEN INC interpuso recurso de reposición contra la citada Resolución, con fundamento en los argumentos que a continuación se sintetizan:

2.1. Objeto de la Invención.

En primer lugar, la sociedad recurrente afirma que: *“(...) durante el examen técnico realizado a la solicitud denegada se realizó una evaluación incorrecta del objeto de la invención allí reclamada, sin considerarse su real alcance e importancia. En este sentido, no se consideró el verdadero y valioso aporte técnico que representa para el arte en cuestión las formulaciones farmacéuticas líquidas acuosas inyectables que comprenden AMG 416, y una combinación particular de auxiliares de formulación que incluyen un tampón seleccionado de lactato o succinato y un modificador de tonicidad seleccionado de NaCl, manitol, que tienen un pH de 2,0 a 5,0, reveladas en la solicitud denegada”.*

A continuación, la sociedad recurrente presenta un resumen de la materia reivindicada: *“(...) En vista del capítulo reivindicatorio presentado junto con el memorial de Respuesta del 6 de enero de 2018 correspondiente al Concepto Técnico No. 14528, la presente solicitud reclama de manera específica una formulación farmacéutica líquida inyectable que comprende AMG 416 en una concentración de 0.1 mg/mL a 20 mg/mL en solución acuosa, un tampón farmacéuticamente aceptable seleccionado entre succinato y lactato junto con un modificador de la tonicidad farmacéuticamente aceptable seleccionado entre NaCl y manitol, en donde la formulación farmacéutica líquida inyectable tiene un pH de 2.0 a 5.0”.*

La sociedad recurrente presenta una lista de los elementos característicos de la materia así:

“(...) i) La formulación farmacéutica comprende AMG 416 en una concentración de entre 0.1 mg/mL y 20 mg/mL en solución acuosa.

ii) La formulación farmacéutica comprende un tampón farmacéuticamente aceptable seleccionado entre succinato y lactato.

iii) La formulación farmacéutica comprende un modificador de la tonicidad farmacéuticamente aceptable seleccionado entre NaCl y manitol.



Ref. Expediente N° 15312910

iv) La formulación farmacéutica tiene un pH de 2.0 a 5.0”.

2.2. Características esenciales evaluadas.

Y en relación con el pH de la formulación reivindicada, la sociedad recurrente afirma lo siguiente: *“(...) no ha sido tenido en cuenta en el análisis de patentabilidad a pesar de ser una de las características técnicas esenciales de las formulaciones reclamadas. En este sentido, me permito señalar que dicho valor de pH es una medida de la concentración de iones hidronio presentes en la formulación y no debe ser considerada como un parámetro”.*

2.3. pH de la Formulación.

La sociedad recurrente argumenta lo siguiente: *“(...) contrario a lo mencionado por el examinador en su segundo concepto técnico, la persona normalmente versada en la materia entiende que el valor del pH de una formulación farmacéutica como la actualmente reclamada no depende exclusivamente de la proporción o concentración del agente tampón empleado el cual cumple la función de amortiguar los cambios de pH, sino que también obedece a una gran variedad de factores entre los que se encuentra la naturaleza y concentración del péptido, el cual posee por sí mismo propiedades ácido-base, el pH inicial del agua empleada para la preparación de la formulación, así como también la interacción ente cada uno de los componentes de la formulación. Como resultado, es bien conocido en el campo técnico que el pH de una formulación no puede ser establecido a priori, sino que por el contrario este debe ser adecuado a las condiciones que se necesitan, teniendo en cuenta todos los factores previamente mencionados. De esta forma, los procesos de preparación de formulaciones incluyen una etapa de ajuste del pH en la que se emplean cantidades variables de un ácido o una base según sea necesario, dicho proceso es plenamente conocido por la persona normalmente versada en la materia.*

De esta forma, es evidente que la definición de un rango de valores del pH es pertinente e indispensable para identificar y limitar el alcance de las formulaciones líquidas objeto de la presente invención y no puede ser sustituido de forma alguna por la definición de la proporción de los componentes de la formulación, por lo que debe ser tenido en cuenta como característica técnica esencial a la hora de estudiar la patentabilidad de la solicitud”.

2.4. Análisis de Patentabilidad. Estudio de Nivel Inventivo.

La sociedad recurrente sostiene lo siguiente: *“(...) me permito demostrar ante ese Despacho que la presente invención sí cumple con el requisito de Nivel Inventivo exigido por el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000, toda vez que las características técnicas esenciales de las formulaciones farmacéuticas reclamadas y el efecto técnico logrado por las mismas, bajo ninguna circunstancia habrían podido ser anticipadas por la persona normalmente versada en la materia a partir de las enseñanzas del estado de la técnica anterior”.*

2.4.1. Enseñanzas del arte previo.

La sociedad recurrente argumenta lo siguiente: *“(...) el objeto de la solicitud denegada presenta un inequívoco carácter novedoso e inventivo frente a los documentos D1 (WO2012170955) y D2 (Pharmaceutical Technology, The effect of buffer on protein conformational stability)”. Y agrega lo siguiente: “(...) ese Despacho hace una evaluación incorrecta de las características de la formulación enseñada en la presente solicitud y del*

Resolución N° 25477

Ref. Expediente N° 15312910

efecto técnico asociado a la misma, teniendo en cuenta las enseñanzas de los documentos del estado de la técnica señalados en la citada resolución”.

En cuanto tiene que ver con las enseñanzas del documento D1, la sociedad recurrente presenta la traducción del párrafo [126] y argumenta lo siguiente: “(...) *este párrafo se refiere a una variedad de vías o rutas que pueden ser usadas para la administración del principio activo a animales o humanos, además de un amplio rango de concentración en el que se encuentra el ingrediente activo en las formulaciones empleadas para dicha administración (0,1 a 99%)*”. Y agrega lo siguiente: “(...) *el párrafo no divulga de forma alguna una formulación farmacéutica inyectable específica, mucho menos de los componentes que la conforman, sino que se limita a sugerir que el péptido puede ser administrado por vía intravenosa en un rango muy amplio de concentraciones*”.

Frente al estudio de fase 1 que presenta el documento D1, la sociedad recurrente señala lo siguiente: “(...) *este ejemplo se limita a enseñar la administración por vía intravenosa de la proteína Ac-carrar-NH2 de SEQ ID NO. 3 en dosis únicas de 5, 10, 20, 40 ó 60 mg y el efecto en los niveles de fósforo sérico logrados por dicha administración*”.

En consecuencia, me permito llamar la atención sobre el hecho de que el ejemplo no menciona cuáles son las características técnicas particulares de las formulaciones empleadas en la administración intravenosa. Por otra parte, si bien es cierto que el ejemplo señala el contenido de la proteína encontrada en cada dosis, no se menciona cuál es el volumen final de dichas dosis, siendo éste un parámetro determinante en la administración intravenosa como bien conoce la persona del oficio, de forma que es claro que el ejemplo no divulga la concentración del activo en las formulaciones empleadas para la administración”.

La sociedad recurrente remite al contenido del párrafo [085] y concluye lo siguiente: “(...) *me permito señalar que el párrafo se refiere a las características que pueden tener las composiciones empleadas para la administración del activo, en donde dicha formulación puede comprender un tampón o una solución salina, y establece que dichas formulaciones se preparan por reconstitución de un producto liofilizado*”. Y afirma lo siguiente: “(...) *el párrafo no hace referencia a una composición líquida estable para inyección, por lo contrario, describe un producto liofilizado que se reconstituye al momento de la administración. Igualmente, el párrafo de ninguna manera menciona la inclusión de un tampón en conjunto con una solución salina*”.

Finalmente, en relación con las enseñanzas del documento D1 la sociedad recurrente afirma lo siguiente: “(...) *si bien el documento D1 es el estado de la técnica más cercano a la formulación de la solicitud, este no proporciona ejemplos concretos de formulaciones inyectables (...), tampoco proporciona la información requerida para que la persona del oficio pueda llegar a las formulaciones reclamadas por la solicitud con todas sus características técnicas*”.

2.4.2. Diferencias técnicas entre la materia reivindicada y las enseñanzas del documento D1.

La sociedad recurrente argumenta lo siguiente: “(...) *me permito indicar que contrario a lo señalado por el examinador, existe más de una diferencia entre la materia reclamada y aquella enseñada por el documento D1*”.

La sociedad recurrente sostiene lo siguiente: “(...) *El documento D1 no describe una formulación que comprende simultáneamente un tampón y una solución salina*”.

Resolución N° 25477

Ref. Expediente N° 15312910

- ✓ *El documento D1 no indica que dicho tampón se selecciona de succinato o lactato.*
- ✓ *El documento D1 no menciona la inclusión de un modificador de tonicidad seleccionado de NaCl y manitol.*
- ✓ *El documento D1 no menciona que las formulaciones tienen una concentración de entre 0.1 mg/mL-20 mg/mL de la proteína AMG 416.*
- ✓ *El documento D1 no enseña o se refiere a, formulaciones que tienen un pH de entre 2.0 y 5.0. Además, me permito puntualizar que el documento D1 ni siquiera se refiere a esta característica”.*

2.4.3. Efecto técnico.

La sociedad recurrente argumenta lo siguiente: “(...) el documento D1 no demuestra la obtención de formulaciones líquidas estables que comprenden AMG 416, sino que por el contrario, describe sin proporcionar ejemplos concretos, la obtención de una solución por medio de la reconstitución de un producto liofilizado, justo antes de su administración”. Frente a la inestabilidad del principio activo formulado, la sociedad recurrente afirma lo siguiente: “(...) el enlace amida es susceptible de hidrolizarse en medio acuoso, por lo cual las soluciones de péptidos a pH altos o bajos presentan una baja o moderada estabilidad. Particularmente, las formulaciones del péptido AMG 416 presentan una menor estabilidad debido a las características estructurales propias del mismo, ya que es un péptido no cíclico que contiene enlaces disulfuro, por lo cual es propenso a la formación de dímeros o aglomerados”. Y enfatiza en que: “(...) los péptidos de uso terapéutico normalmente se proporcionan en forma liofilizada como polvo seco o torta, tal como se lo propone el documento D1, por lo que deben ser sometidos a una etapa de reconstitución en el momento de su administración al paciente. Dichas formulaciones liofilizadas proporcionan estabilidad por largos períodos de tiempo de almacenamiento, pero presentan problemas asociados a la etapa de reconstitución, tales como la introducción de contaminantes y el tiempo requerido para el mismo”.

Finalmente, la sociedad recurrente señala que el objetivo de la formulación reivindicada es conservar la estabilidad del producto farmacéutico, específicamente se refiere a la necesidad de mantener su vida útil por un periodo prolongado y agrega que la invención en sí misma constituye un avance en el campo técnico y afirma que el documento D1 no hace referencia alguna a la estabilidad del principio activo AMG 416 en formulación.

La sociedad recurrente señala que en la descripción se presentan numerosos resultados orientados a demostrar la influencia predominante del pH en la estabilidad de la solución, en particular, hace referencia al ejemplo 3 y afirma lo siguiente: “(...) evidencia cómo el pH afecta de manera determinante la estabilidad de las soluciones (ver por ejemplo tablas 5 – 8). Por otra parte, los resultados referidos por el examinador, mostrados en las tablas 9 y 10 de la solicitud, hacen parte de la evaluación de otros parámetros y condiciones, en los que se evidencia la influencia del pH incluso cuando otros parámetros varían”. Y agregan lo siguiente: “(...) bajo ciertas circunstancias tanto el NaCl como el manitol son modificadores de tonicidad efectivos que evitan la degradación de la solución”.

La sociedad recurrente señala lo siguiente: “(...) el señor Examinador falla en interpretar los resultados presentados en la solicitud, toda vez que los mismos demuestran la clara existencia de un efecto técnico asociado principalmente al pH de la solución y no a la presencia del NaCl”.

2.4.4. Documento D2.

La sociedad recurrente argumenta lo siguiente: “(...) el documento D2 únicamente se refiere a la estabilidad de proteínas que presentan enlaces disulfuro en solución, y el

Resolución N° 25477

Ref. Expediente N° 15312910

efecto logrado por el uso de una solución tampón específica que comprenden entre otros componentes además de NaCl, adicionalmente, el documento señala que dicho efecto está relacionado con el anión fosfato”.

Así, el documento D2 falla en enseñar o sugerir todas las diferencias encontradas entre las formulaciones reclamadas, y las divulgadas en el documento D1, a saber: la adición de tampón que se selecciona de succinato o lactato, la inclusión de un modificador de tonicidad tal como NaCl o manitol, la concentración de la proteína AMG 416, y el pH de una solución entre 2.0 y 5.0. Particularmente, el documento D2 no señala ni sugiere cómo modificar una formulación de AMG 416 con el fin de mejorar su estabilidad”.

2.5. Análisis retrospectivo.

La sociedad recurrente afirma lo siguiente: “(...) las enseñanzas de los documentos D1 y D2 de ninguna manera motivarían a la persona normalmente versada en la materia, enfrentada al problema de producir una solución acuosa estable de AMG 416, a incluir un tampón seleccionado de succinato o lactato, un modificador de tonicidad seleccionado de NaCl o manitol, y a ajustar el pH de dicha solución entre 2.0 y 5.0”.

La sociedad recurrente concluye lo siguiente: “(...) la única motivación para seleccionar cada uno de los componentes de la formulación reclamada procede de la propia invención divulgada en esta solicitud de patente. Por lo que el análisis de nivel inventivo realizado por el Señor Examinador está enmarcado dentro de lo que en el ámbito de las patentes se conoce como “hindsight” o análisis “Ex post facto”. Conociendo de antemano la invención, el Señor Examinador está seleccionando partes específicas de las enseñanzas contenidas dentro de los documentos D1 y D2, las cuales modifica de forma que permiten construir la materia reclamada por las reivindicaciones de la presente solicitud”.

2.6. Concesión de la patente en otros países.

La sociedad recurrente argumenta que: “(...) la Oficina de patentes estadounidense y la Oficina Europea de Patentes han reconocido los méritos de patentabilidad de materia con alcance similar al de la presente invención, y como consecuencia de ello han emitido concepto favorable de la misma (Solicitud US No. 14/908,481 y EP3013318B1 respectivamente)”. Y agrega lo siguiente: “(...) considero de gran importancia resaltar el hecho de que la materia técnica revelada en la solicitud de patente en cuestión corresponde a materia que ha sido catalogada como novedosa, inventiva e industrialmente aplicable por los Examinadores de la Oficina de Patentes Estadounidense, hecho que evidentemente representa un claro indicio de que la materia técnica revelada en la solicitud de patente en estudio cumple a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en la Decisión Andina 486 de 2000”.

TERCERO: Que dentro del contexto antes descrito, esta Entidad procede a resolver el recurso de reposición interpuesto, teniendo en cuenta los argumentos de la recurrente en los siguientes términos:

3.1. Objeto, alcance y trámite de la solicitud de patente.

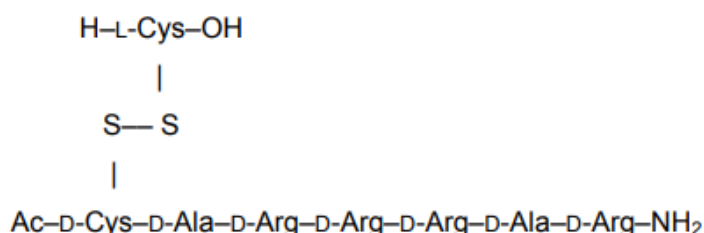
En primer lugar es del caso precisar el contenido y alcance del pliego reivindicatorio evaluado por la Superintendencia de Industria y Comercio, incluido en el radicado bajo el N° 15312910 de fecha 05 de Enero de 2018, el cual, fue presentado con motivo de la respuesta al informe de búsqueda comunicado mediante Oficio N° 14528 del 06 de

Resolución N° 25477

Ref. Expediente N° 15312910

octubre de 2017. Este pliego está conformado por un total de trece (13) reivindicaciones en la categoría de producto, a saber:

1) Una formulación farmacéutica líquida inyectable que comprende AMG416, presente en una concentración de 0,1mg/mL a 20mg/mL en solución acuosa, un tampón farmacéuticamente aceptable, seleccionado entre succinato y lactato y un modificador de la tonicidad farmacéuticamente aceptable seleccionado entre NaCl y manitol, en la que la formulación farmacéutica líquida inyectable tiene un pH de 2,0 a 5,0.



Además, se reivindica la formulación en la que el pH es mantenido por el tampón farmacéuticamente aceptable, y donde el regulador es succinato (Reivindicaciones 1 a 6).

El modificador de tonicidad NaCl está presente en una concentración suficiente para que la formulación sea isotónica (Reivindicaciones 9 y 10).

La formulación de la reivindicación 1 se caracteriza además porque presenta menos del 10% de degradación cuando se almacena durante 2 años a una temperatura de 2 a 8°C (Reivindicaciones 11 y 12).

2) Una formulación farmacéutica líquida que comprende de 2mg/mL a 20mg/mL de AMG 416 en solución acuosa, un tampón de succinato que mantiene la formulación líquida a un pH d3 3,0 a 3,5 y una concentración suficiente de cloruro de sodio para que la formulación líquida sea isotónica (Reivindicación 13).

El principio activo incorporado en las formulaciones líquidas e inyectables reivindicadas corresponde a la denominación común internacional Etelcalcetida, incluido en la Lista 74 de Recomendaciones de la OMS¹, el cual corresponde al nombre IUPAC: N-acetil-D-cisteinil-D-alanil-D-arginil-D-arginil-D-arginil-D-alanil-D-argininamida (1->1')- puente disulfuro en L-cisteína².

En el caso bajo revisión, la Superintendencia de Industria y Comercio realizó dos estudios preliminares sobre la patentabilidad de la invención, en atención a las prescripciones del artículo 45 de la Decisión 486. El primer informe de búsqueda fue comunicado mediante Oficio N° 8594 del 13 de Junio de 2017 con el fin de plantear las objeciones en relación con la falta de claridad y de novedad de la materia reivindicada, en vista de las enseñanzas del documento WO2012170955 – D1 - . El segundo informe de búsqueda fue comunicado mediante Oficio N° 14528 del 06 de Octubre de 2017 y reiteró objeciones en relación con la falta de claridad y novedad de la materia reivindicada. Además, en este Oficio el Despacho presentó el resultado del estudio de nivel inventivo considerando las enseñanzas que en conjunto presentan los documentos: WO2012170955 – D1 – y Ugwu

¹ Recommended INN: List 74. WHO Drug Information, Vol 29, N° 3, 2015. (P. 398).

En: <https://mednet-communities.net/inn/db/media/docs/r-innlist74.pdf>

² <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Velcalcetide#section=Biologic-Line-Notation>
Página 6 de 14

Resolución N° 25477

Ref. Expediente N° 15312910

S. O. et al (2004)³ – D2 -. La Resolución impugnada retoma las consideraciones frente al resultado del estudio de nivel inventivo.

3.2. Características esenciales evaluadas.

En cuanto tiene que ver con los elementos característicos de las formulaciones farmacéuticas reivindicadas, específicamente los que fueron considerados para el estudio de nivel inventivo este Despacho encuentra que la Tabla comparativa 1 incluida en la Resolución impugnada no incluye el pH de la formulación en el rango previsto dentro de las reivindicaciones evaluadas, es decir: entre 3,0 y 3,5.

La Resolución impugnada no plantea objeciones en relación con la definición clara y precisa de la materia como sí lo plantea el Oficio N° 14528 del 06 de octubre de 2017, en el que la Dirección de Nuevas Creaciones manifestó que el pH no corresponde a una característica técnica del producto reclamado, sino que corresponde a un parámetro que depende de los excipientes incorporados dentro del sistema de entrega farmacéutico. Al revisar la actuación administrativa este Despacho advierte que para la caracterización integral de la formulación es necesario indicar la composición cuali-cuantitativa de los ingredientes y excipientes involucrados en el sistema de entrega, esto quiere decir que la cantidad y proporción de los agentes involucrados en el sistema regulador del pH, es una característica particularmente sensible en el área de la tecnología farmacéutica del diseño de sistemas líquidos.

No obstante lo señalado en el informe de búsqueda por la Superintendencia de Industria y Comercio, la sociedad recurrente hizo caso omiso a la caracterización cuali-cuantitativa de los elementos incorporados en el sistema. Al respecto es importante reiterar que la sociedad recurrente no atendió oportunamente las indicaciones en relación con la caracterización completa del sistema líquido y ahora busca poner de presente la concentración de iones hidronio sin indicar las proporciones en las que se adicionan: el excipiente regulador del pH: succinato o lactato y el aporte del agua al diseñar la solución acuosa. En este orden de ideas, este Despacho discrepa de las consideraciones de la sociedad recurrente en cuanto a que el resultado del estudio de patentabilidad es equivocado, toda vez que en el caso del pH al ser el resultado de la concentración de iones hidronio presentes en la formulación, resulta claramente indispensable que la formulación se caracterice en términos estructurales y no sólo por referencia al resultado de una medición fisicoquímica a la que se llega como consecuencia de la combinación de excipientes de formulación.

Bajo este entendido, la comparación que se presenta en la Tabla 1 se ajusta a las consideraciones técnicas del diseño de formas farmacéuticas líquidas, en las que la medida del pH no puede ser considerada como característica estructural del sistema de entrega sino como un resultado de una medición.

3.3. pH de la Formulación.

Frente a los elementos considerados por el Despacho para desarrollar el estudio de patentabilidad, de acuerdo con la Tabla 1, este Despacho considera pertinente citar lo señalado por el Tribunal Andino de Justicia en relación con la importancia de las reivindicaciones y el cumplimiento del requisito de claridad: *“(…) las reivindicaciones constituyen, jurídicamente hablando, el elemento de mayor importancia dentro de una solicitud de patente, pues en ellas, el examinador técnico de patentes encontrará los*

³ Ugwu S.O. et al. (2004). The Effect of Buffers on protein conformational stability. Pharmaceutical Technology. Pp. 86 – 113.

En: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.465.4102&rep=rep1&type=pdf>

Resolución N° 25477

Ref. Expediente N° 15312910

elementos necesarios para determinar lo que se pretende patentar, el alcance de la invención y su definición para efectos de entrar al análisis comparativo respecto del estado de la técnica. Esto es para reivindicar lo que se considera nuevo y con nivel inventivo^{4,6}.

“(…) la claridad de las reivindicaciones se refiere a un requisito, una característica esencial, que permite referirse a la descripción para interpretar una reivindicación”⁵.

Esta posición fue reiterada por el Tribunal Andino en la interpretación prejudicial emitida en un caso en el que se discutió sobre la patentabilidad de composiciones farmacéuticas, donde señaló lo siguiente: *“(…) La observancia de los requisitos permitirá determinar el ‘objeto’, características principales y demás elementos constitutivos de la invención cuya patente sea solicitada, siendo las reivindicaciones una parte fundamental para determinar el alcance de la solicitud. Una vez conocido a cabalidad lo que se pretende patentar, podrá determinarse si es o no patentable”⁶.*

En atención a las consideraciones del Tribunal y a la evaluación del requisito de claridad en el caso concreto, este Despacho encuentra que la definición estructural de los elementos constitutivos de un sistema de entrega farmacéutico, entre los que se encuentran la proporción y concentración del agente regulador de pH, no es una cuestión menor. Como lo señala la sociedad recurrente, la solución amortiguadora o reguladora de pH tiene como función controlar los factores fisicoquímicos que pueden llevar a cambios en la estabilidad del producto formulado. En el presente caso se trata de un péptido que comprende siete aminoácidos dextrógiros para el tratamiento de hiperparatiroidismo secundario en pacientes sometidos a hemodiálisis y como se indica en el recurso, un cambio en el pH del sistema de formulación puede ocasionar reacciones intermoleculares causantes de la degradación del producto. Así las cosas, la única forma de evidenciar el salto cualitativo en la regla técnica en relación con la estabilidad del producto es indicar la selección de los excipientes y las concentraciones usadas en el sistema y no exclusivamente por referencia a una medida fisicoquímica.

Si bien es cierto que el preformulador farmacéutico está en capacidad de reconocer la importancia de las mediciones fisicoquímicas, esto no es óbice para que se dé cumplimiento al requisito de caracterización estructural de los elementos que conforman el sistema de formulación y que determinan efectos técnicos como es el caso de la estabilidad del producto. Así, no es suficiente con la indicación de un rango de valores de pH sin que se indique cuáles son los ingredientes y excipientes que determinan este resultado y por tal motivo, la indicación del rango no sustituye la caracterización cuali-cuantitativa de los auxiliares de formulación y por lo anterior, este Despacho no lo considera una característica esencial al momento de estudiar la patentabilidad de la materia reclamada.

3.4. Análisis de Patentabilidad. Estudio de Nivel Inventivo.

Teniendo en cuenta las precisiones señaladas por este Despacho en cuanto tiene que ver con las características técnicas estructurales que definen las formulaciones farmacéuticas reivindicadas, es claro que el estado de la técnica citado, correspondiente a los documentos citados: D1 y D2 sí permiten derivar de forma evidente la materia de las reivindicaciones 1 a 13.

3.4.1. Enseñanzas del arte previo.

⁴ Proceso 165-IP-2013. P. 19.

⁵ Ídem Proceso 165-IP-2013. P. 20.

⁶ Proceso 43-IP-2014. M.P. Leonor Perdomo Perdomo. Pp. 19 y 21.



Resolución N° 25477

Ref. Expediente N° 15312910

En primer lugar es importante resaltar que el requisito evaluado, en el caso de la materia reivindicada en el anexo al radicado bajo el N° 15312910 de fecha 05 de Enero de 2018 es el de nivel inventivo, en vista de las enseñanzas de los documentos D1 y D2, como se demuestra a continuación:

El documento D1 divulga composiciones para el tratamiento de hiperfosfatemia en pacientes sometidos a hemodiálisis (Resumen). El documento se refiere de forma concreta a la SEQ ID NO. 3 es decir el agonista Ac-c(C)arrar-NH₂ (Pág. 20) y a la forma clorhidrato (Párrs. [015 y 016] en Pág. 3), en donde el residuo de D-Cys o L-Cys se conjuga por la formación de un puente disulfuro en (C) (Párr. [096] en Pág. 32).

El documento también divulga las composiciones farmacéuticas que comprenden entre 10 y 30% del ingrediente activo en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable (Párr. [126], en Pág. 43), para administración por vía intravenosa, subcutánea por infusión o depósito.

Además, el documento D1 enseña algunos de los excipientes que se pueden incluir en la formulación, tal es del caso de una solución buffer (reguladora o amortiguadora del pH) o una solución salina, para administración directa al paciente. Y opcionalmente, plantea el diseño de sistemas liofilizados para reconstitución del producto, en la forma de una solución o de una suspensión (Párr. [085] en Pág. 19).

En consecuencia, el documento sí divulga formulaciones farmacéuticas destinadas a la administración por vía parenteral y aun cuando no presente un ejemplo específico de una formulación inyectable, en el ejemplo 1 donde divulga el resultado de un estudio de fase 1 doble ciego, controlado con placebo en dosis individual y escalonada, indica que los pacientes fueron sometidos a la administración del principio activo de SEQ ID NO. 3 por vía intravenosa, en una cantidad de 5mg (Párr. [137] en Pág. 45). De manera que la sociedad recurrente falla al señalar que el documento D1 no divulga una formulación farmacéutica inyectable o la dosis requerida para alcanzar el efecto farmacológico.

En relación con los estudios de Fase 1, este Despacho considera pertinente señalar que la determinación de la dosis requerida en los pacientes: 5, 10, 20, 40 ó 60 mg lleva consigo la determinación de una concentración requerida para alcanzar el efecto farmacológico, de suerte que en el estudio se determinan los niveles de fósforo sérico alcanzados luego de la administración de Etelcalcetida.

Ahora bien, frente al hecho de que la publicación no haga referencia específica a una serie de excipientes utilizados para el diseño de formulación, no invalida su relevancia técnica y su cercanía frente a la materia reivindicada. Cabe señalar en este punto que el Despacho objetó el mérito inventivo de la materia reivindicada en vista del documento D1 porque consideró que existían las siguientes similitudes técnicas:

- Divulga sistemas inyectables en forma de solución salina
- Divulga el compuesto agonista Ac-c(C)arrar-NH₂ (SEQ ID NO. 3)
- Divulga un rango de concentración que comprende la administración entre: 5 a 60mg del compuesto
- Divulga la selección de un sistema regulador de pH

Lo anterior significa que existen diferencias técnicas entre la materia reivindicada y las enseñanzas del documento D1 que tienen que ver con la selección del excipiente particular que es capaz de actuar como regulador o amortiguador del pH. Y este hecho fue reconocido por el Despacho al desarrollar el método problema solución para la evaluación de nivel inventivo.



Resolución N° 25477

Ref. Expediente N° 15312910

No obstante, dichas diferencias técnicas no pasan por el hecho de la forma farmacéutica, toda vez que el documento D1 es claro al señalar que es posible obtener un sistema líquido acuoso tipo solución (Párr. [085] en Pág. 19) y opcionalmente, un producto liofilizado para reconstitución para obtener suspensiones, de manera que la sociedad recurrente falla al señalar que el documento no es válido porque solo se refiere a sistemas liofilizados.

3.4.2. Diferencias técnicas entre la materia reivindicada y las enseñanzas del documento D1.

3.4.3.

Respecto del planteamiento de las diferencias técnicas entre la materia reivindicada y las enseñanzas del documento D1, este Despacho se aparta del planteamiento de la sociedad recurrente, en tanto que cuando el documento divulga una solución salina, dirige la atención de la persona versada en la materia hacia la selección de una sal capaz de controlar la tonicidad del sistema de entrega farmacéutico.

De otra parte, si bien el documento no menciona la concentración del péptido Etelcalcetida en el sistema, si señala la dosis en la que se administra al paciente (Ejemplo 1, en Párr. [132], Pág. 44).

Asimismo, si bien el documento no divulga el rango de pH entre 2 y 5, sí contempla la adición de un sistema regulador o amortiguador del pH.

En este orden de ideas, no le asiste razón a la sociedad recurrente cuando argumenta que existe más de una diferencia entre la materia reclamada y la que enseña el documento D1. Como lo indicó este Despacho en la Resolución impugnada, la diferencia entre la materia reivindicada y las enseñanzas del documento D1 tienen que ver con la selección del agente regulador de pH entre succinato y lactato. Así, la sociedad recurrente falla al señalar que el antecedente es silencioso frente a la selección de NaCl como excipiente de la solución, cuando el documento señala que el sistema puede ser tipo solución salina.

3.4.4. Efecto técnico.

Este Despacho encuentra que no le asiste razón a la sociedad recurrente cuando argumenta que el documento D1 sólo se refiere a formulaciones para reconstitución. El documento D1 enseña algunos de los excipientes que se pueden incluir en la formulación, tal es el caso de una solución buffer (reguladora o amortiguadora del pH) o una solución salina, para administración directa al paciente. Y opcionalmente, plantea el diseño de sistemas liofilizados para reconstitución del producto, en la forma de una solución o de una suspensión (Párr. [085] en Pág. 19). De manera que la sociedad recurrente falla al señalar que la única opción contemplada en el documento D1 es un sistema liofilizado para reconstitución.

En cuanto tiene que ver con la inestabilidad del principio activo formulado, este Despacho considera pertinente aclarar que el compuesto Etelcalcetida es una estructura peptídica conjugada por un puente disulfuro formado entre los residuos de cisteína, corresponde al nombre IUPAC: N-acetil-D-cisteinil-D-alanil-D-arginil-D-arginil-D-arginil-D-alanil-D-argininamida (1->1')- puente disulfuro en L-cisteína.

La Figura 1A presenta el curso de la degradación del péptido en función de la incidencia de la temperatura y en el Ejemplo 3 se presenta el estudio de estabilidad de formulaciones líquidas de Etelcalcetida en un rango determinado de pH: 2, 3, 4, 5 y 6, en un tampón



Resolución N° 25477

Ref. Expediente N° 15312910

salino de succinato (Pág. 20 de la memoria descriptiva) y su relación con el efecto de la temperatura.

En la memoria descriptiva se indica que el efecto inesperado asociado al diseño de formulación líquida tiene que ver con el hecho de que al ser débilmente regulada o tamponada, la cantidad que se inyecta en el paciente es rápidamente neutralizada por los fluidos biológicos (Pág. 13 y 14 de la memoria descriptiva).

En este orden de ideas, este Despacho advierte que sí fueron analizadas las pruebas técnicas allegadas con la presentación del capítulo descriptivo. No obstante lo anterior, de la Resolución impugnada se concluye que no existe relación causal entre la diferencia encontrada frente al estado de la técnica y el efecto que fue evaluado a las formulaciones. Como se indicó antes, las pruebas allegadas al expediente apuntan a demostrar que estabilidad de la formulación evaluada a: temperatura ambiente y a 40°C es dependiente de la adición de cloruro de sodio y no de succinato. En la memoria descriptiva se indica que tanto la sal clorhidrato del péptido Etelcalcetida se utiliza para minimizar la capacidad de amortiguación (Pág. 14), así como el tampón salino de succinato (pH 4,5) a 40°C en Tabla 2 (Ejemplo 2). Pero además, la solución fue sometida al ajuste de pH por adición de NaOH y HCl en Tabla 5 (Ejemplo 3) y se remite a la Figura 3 para evidenciar el curso temporal de la degradación del péptido como una función del pH. En este orden de ideas, la predicción de estabilidad y la selección del pH no es solamente una consecuencia de la adición de succinato al sistema de entrega farmacéutico, porque como bien se entiende de la lectura del capítulo descriptivo, el pH se ajusta por adición de otras especies al sistema.

Este Despacho encuentra que en materia de diseño de productos farmacéuticos y de la evaluación de la estabilidad, existen múltiples factores que se deben considerar y en el caso de estructuras peptídicas como Etelcalcetida, lo relevante tiende a ser el control de las reacciones de hidrólisis⁷ que pueden afectar su estructura química, con la consecuente generación de productos de degradación. Y la persona versada en ciencias farmacéuticas reconocería sin dificultad que las reacciones de hidrólisis dependen de la concentración de las especies que catalizan estas reacciones, tal es el caso de ácidos o bases. Sin embargo, en el presente caso ocurre que el efecto técnico que fue evaluado en los ensayos experimentales no tiene como causa única la presencia de succinato o lactato como amortiguador sino que es debido a otras especies ácido/base que fueron incorporadas al sistema (Tabla 5, Ejemplo 3 de la memoria descriptiva).

Y cabe señalar en este punto que la discusión del efecto técnico evaluado en los ensayos experimentales demuestra porqué el estado de la técnica realmente se acerca a la materia reivindicada comoquiera que previó el efecto del pH y su relevancia para efectos de garantizar una dosis terapéuticamente efectiva. El documento D1 dirige la atención de la persona versada en la materia hacia el resultado de un estudio Fase 1, en el que se probó la eficacia del compuesto de SEQ ID NO. 3 (conjugado Ac-c(C)arrar-NH₂ (Párr. [084] en Pág. 18)) por inyección intravenosa, en dosis de 5, 10, 20, 40 y 60 mg (Pág. 13, Párr. [061]) en la forma de una sal clorhidrato del péptido (Párr. [085] en Pág. 19) en un sistema de entrega elaborado a partir de una solución salina o un sistema regulador de pH. En este orden de ideas, la sociedad recurrente falla al indicar que solo divulga sistemas liofilizados que deben ser sometidos a una etapa de reconstitución y frente a los cuales, se deben considerar otros factores para evaluación de estabilidad que en el caso de sistemas líquidos acuosos.

⁷ Waterman K.C. et al (2004). Accelerated aging: prediction of chemical stability of pharmaceuticals. International Journal of Pharmaceuticals. 293, Pp. 101- 125.



Resolución N° 25477

Ref. Expediente N° 15312910

A continuación, la sociedad recurrente sostiene que el objetivo de la formulación reivindicada tiene que ver con la estabilidad del producto, mantener su vida útil por un periodo prolongado y evitar la generación de productos de degradación y aun cuando este no es el objetivo del documento D1, el cual se dirige a demostrar la eficacia terapéutica del péptido de SEQ ID NO. 3 al administrarlo a un grupo de pacientes sometidos a hemodiálisis (Págs. 44 a 47 del documento D1), no es óbice para que sus enseñanzas se consideren cercanas a la materia reivindicada, en atención a que el método problema solución permite que se consideren documentos que aunque no abordan el mismo problema técnico, pertenecen al campo técnico de la invención, el cual, es el diseño de formas farmacéuticas líquidas inyectables para la administración de un principio activo que presenta enlaces peptídicos.

Así, la sociedad recurrente falla al demostrar que se presentan errores en torno a la interpretación de los resultados experimentales que acompañan la memoria descriptiva de la solicitud bajo revisión. Como se indicó antes, el resultado alcanzado en términos de estabilidad y bajo la influencia de la temperatura, no se puede atribuir en términos exclusivos a la presencia de un sistema regulador de pH como el succinato sino a la adición de otras especies reactivas.

3.4.5. Documento D2.

En cuanto tiene que ver con las enseñanzas del documento complementario D2 de Ugwu S. O. et al (2004), este Despacho encuentra que la sociedad recurrente falla al estudiarlo de forma independiente del documento D1, comoquiera que el resultado del estudio de nivel inventivo planteado en el presente caso se deriva de las enseñanzas que en conjunto divulgan los dos documentos citados en la Resolución impugnada: D1 y D2.

Frente a las enseñanzas del documento D2 este Despacho advierte que complementa lo enseñado por el documento D1 comoquiera que dirige la atención de la persona versada en ciencias farmacéuticas para que contemple diferentes factores que afectan la estabilidad de un ingrediente activo que presenta enlaces peptídicos. Y el documento aborda el problema de formular péptidos que presenten enlaces tiol-disulfuro por la generación de agregados como consecuencia de reacciones de β -eliminación. El documento señala que es posible controlarlo mediante la regulación del pH y el diseño de sistemas liofilizados (Pág. 90, columna 1 del documento D2).

Cuando el documento D2 aborda el efecto del sistema regulador de pH en reacciones de intercambio tiol-disulfuro, señala que ocurre en sistemas farmacéuticos donde los péptidos están expuestos a una alta actividad de agua. La agregación se evita mediante el control del pH para evitar los ataques nucleofílicos (Pág. 92, columna 2 del documento D2).

El argumento de la sociedad recurrente se dirige a una sola parte de lo señalado por el documento D2 y bajo la perspectiva del método problema solución, es necesario considerar las enseñanzas de los documentos citados en su conjunto. Así, el preformulador farmacéutico enfrentado al problema de mejorar la estabilidad química de una composición de materia que involucra un compuesto con enlaces peptídicos, consideraría las enseñanzas del documento D2 porque aborda el tema de las reacciones que pueden tener ocurrencia en un sistema farmacéutico con alta actividad de agua.

Si bien el documento D2 no presenta el sistema farmacéutico aplicable al caso concreto de Etelcalcetida, si orienta a la persona versada en la materia a incluir un agente regulador de pH para controlar la ocurrencia de reacciones químicas que dan como resultado la pérdida de vida útil del producto.

3.5. Análisis retrospectivo

Este Despacho encuentra que no hay retrospectividad alguna en el resultado del estudio de nivel inventivo, comoquiera que los documentos citados en el examen pertenecen al campo técnico de la invención, presentan fecha de publicación anterior a la fecha de prioridad reivindicada y reconocida en el caso y al estudiarlos de forma conjunta permiten derivar de manera directa la materia reivindicada. Lo anterior, teniendo en cuenta que el único elemento al que no hace referencia el documento D1 tiene que ver con la selección de la solución reguladora del pH y el documento D2 dirige la atención de la persona versada en la materia hacia el problema de la estabilidad de los péptidos cuando presentan alta actividad de agua y señala la manera de resolverlo mediante la adición de un regulador del pH y además, indica cómo las soluciones de cloruro de sodio mejoran la estabilidad de los péptidos que involucran residuos de aminoácidos con puentes disulfuro (Págs. 90 a 94). En este orden de ideas, las enseñanzas de los documentos D1 y D2 motivan a abordar el problema y a resolverlo de la manera como lo proponen las reivindicaciones evaluadas.

La sociedad recurrente falla al señalar que se evaluaron las características reivindicadas fuera de contexto y de manera individual. Como lo señaló este Despacho en su momento, el documento D2 dirige la atención de la persona versada en la materia hacia el control de las variables que impactan de forma negativa en la estabilidad química y farmacéutica de las formulaciones que involucran péptidos, de manera que es un documento cercano a la materia reivindicada que complementa las enseñanzas del documento D1, en el que se resume y divulga los resultados del estudio de Fase 1 para el compuesto Etelcalcetida (SEQ ID NO. 3), en el que el ingrediente activo se aplicó a los pacientes desde un sistema líquido inyectable compuesto por una solución salina y al que eventualmente se puede adicionar un sistema regulador de pH.

Bajo las consideraciones anteriores este Despacho discrepa de la posición de la sociedad recurrente en tanto que la selección de los documentos del estado de la técnica realizada por la Superintendencia de Industria y Comercio no buscó armar las partes de la invención sin el entendimiento de la relación técnica que existe entre ellas, ya que el documento D2 divulga con claridad la importancia de incorporar un sistema regulador de pH y sales como NaCl en formulaciones que involucran péptidos con puentes disulfuro y el documento D1 presenta las formulaciones inyectables del mismo péptido Etelcalcetida. Y por otra parte, la selección del estado de la técnica pertinente no se realizó con el beneficio del conocimiento de la invención, comoquiera que se trata de documentos publicados con anticipación a la fecha de prioridad reivindicada y en el caso del documento D2, aborda el problema técnico que propone la solicitud de patente bajo estudio.

3.6. Concesión de la patente en otros países.

En relación con la concesión del derecho de exclusividad por la oficina de patentes de los Estados Unidos de América y por la Oficina europea de patentes, es del caso señalar que en materia de patentes. Al respecto el Despacho considera relevante citar lo señalado por el Tribunal Andino de Justicia, que en este punto de discusión ha señalado lo siguiente: “(...)El sistema de otorgamiento de patentes que se adoptó en la Comunidad Andina, se encuentra soportado en la actividad autónoma e independiente de las Oficinas Competentes en cada País Miembro. El Capítulo I de la Decisión 344, denominado “De las Patentes de Invención”, regula el procedimiento para la obtención de una patente e instaura en cabeza de las Oficinas Nacionales Competentes el trámite del procedimiento y del respectivo examen de patentabilidad.

Resolución N° 25477

Ref. Expediente N° 15312910

Dicha autonomía se manifiesta, tanto en relación con decisiones emanadas de otras oficinas de patentes (principio de independencia), como en relación con sus propias decisiones.

Que se haya obtenido una patente de invención en un País Miembro, no significa que indefectiblemente se deba conceder dicha patente de invención en otro País Miembro, así como si se ha negado la solicitud de patente de invención en un País Miembro se deba negar igualmente en otro.

Asimismo, que se haya obtenido una patente de invención en un país externo a la Comunidad Andina, no significa que las oficinas competentes de los Países Miembros deban otorgar axiomáticamente dicha patente. Siempre, se debe adelantar el trámite respectivo ante la oficina de patentes respectiva, para que decida lo pertinente después del correspondiente análisis de patentabilidad.

Si bien en muchos casos se pueden utilizar antecedentes similares como soportes argumentativos a la solicitud de patente, lo cierto es que cada examen de patentabilidad es completamente independiente”⁸.

En atención a las consideraciones del Tribunal Andino de Justicia, en el presente caso no es posible atender a la concesión del derecho de exclusividad de las oficinas de patente señaladas por la sociedad recurrente, comoquiera que no existe identidad en la selección del estado de la técnica citado por la Superintendencia de Industria y Comercio, oficina nacional competente en Colombia para el estudio de patentabilidad de las invenciones.

Por lo anteriormente expuesto, se reitera que el objeto de la solicitud en estudio no cumple con los requisitos de patentabilidad legalmente previstos, específicamente el nivel inventivo, y en consecuencia, no se halla mérito para revocar la decisión impugnada. Con fundamento en las anteriores consideraciones,

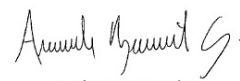
RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Confirmar la decisión contenida en la Resolución N° 12338 del 21 de Febrero de 2018, por medio de la cual se denegó una patente de invención.

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente Resolución a la sociedad AMGEN INC., advirtiéndole que contra ella no procede recurso alguno, por encontrarse agotada la etapa de revisión.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los 2 de julio de 2019



ANDRÉS BARRETO GONZÁLEZ
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Firmado digitalmente
por: ANDRÉS
BERNARDO BARRETO
GONZÁLEZ
Fecha: 2019.07.05
17:06:05 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.

⁸ Proceso 10-IP-2010. P. 10.