

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 9072

Ref. Expediente N° 15287641

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° 33804 del 17 de mayo de 2018 la Superintendencia de Industria y Comercio, denegó patente de invención a la creación titulada: “FORMULACIONES ALTERNATIVAS PARA ETANERCEPT”, con fundamento en el artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, al considerar que la materia de las reivindicaciones 1 a 14 no cumple con el requisito de nivel inventivo.

SEGUNDO: Que mediante escrito radicado en esta Entidad el 30 de junio de 2018 con el N° NC2018/0006823, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, la sociedad MABXIENCE, S.A. interpuso recurso de reposición contra la citada Resolución, con fundamento en los argumentos que a continuación se sintetizan:

La sociedad recurrente manifiesta su desacuerdo con el contenido de la Resolución N° 33804 del 17 de mayo de 2018 y afirma que: “(...) *el análisis ahí planteado no demostró de manera concluyente que la invención careciera de nivel inventivo*”.

2.1 Modificaciones al capítulo reivindicatorio.

La sociedad recurrente afirma lo siguiente: “(...) *Inicialmente, me permito señalar que el Capítulo Reivindicatorio fue modificado, de manera tal que el Capítulo Reivindicatorio ha sido limitado únicamente a dos composiciones acuosas con elementos concretos. Por lo tanto, me permito llamar la atención del Examinador en el hecho que, el Capítulo Reivindicatorio Modificado y adjunto al presente memorial define de manera clara, concisa y precisa la materia que es objeto de la invención de la presente solicitud*”.

A continuación, la sociedad recurrente asegura lo siguiente: “(...) *las modificaciones realizadas a las reivindicaciones se basan en la definición exacta de las formulaciones F5 y F8 tal como se mencionan en el Capítulo Descriptivo de la presente solicitud, es decir: ‘F5: Etanercept en una formulación acuosa (50,0 mg/ml de etanercept, 25 mM de fosfato de Na, 90 mM de NaCl, 34 mg/ml de sacarosa, pH 6,3). (...)*

F8: Etanercept en una formulación acuosa (50,0 mg/ml de etanercept, 22 mM de succinato, 90 mM de NaCl, 10 mg/ml de sacarosa, pH 6,3). El tampón succinato se preparó usando ácido succínico 22 mM y se agregó NaOH para ajustar el pH a 6,3.’. (Ejemplos, página 16 y 17)”.

La sociedad recurrente asegura que se ha modificado la anterior reivindicación 4 (ahora reivindicación 2) para mencionar los componentes específicos de la formulación F8. Y argumenta lo siguiente: “(...) *una composición que comprende los componentes de la formulación F8 es más estable que las composiciones del documento D1 (F2, F3 y F6).*



Ref. Expediente N° 15287641

Por lo tanto, el problema técnico objetivo es la proporción de una formulación más estable”.

Al respecto la sociedad recurrente manifiesta que el alcance de la reivindicación se encuentra más restringido y presenta mayores diferencias frente al arte previo. A la modificación presentada le correspondió el número de radicado NC2018/0006842 del 29 de junio de 2018.

2.2 Examen de nivel inventivo.

En relación con el resultado del examen de nivel inventivo, la sociedad recurrente señala lo siguiente: “(...) me permito manifestar mi desacuerdo con la objeción por falta de nivel inventivo en las anteriores reivindicaciones 1 y 4 (ahora reivindicaciones 1 y 2), puesto que, el Examinador falla en su análisis de patentabilidad como se explica a continuación:

(...) el Examinador señala que las formulaciones F2, F3 y F5 están dentro del alcance del documento D1. Sin embargo, y de manera respetuosa me permito manifestar que nuestro argumento nunca fue dirigido a la comparación con la formulación F5, por el contrario, esta comparación en realidad se dirigía al siguiente argumento “la formulación F5 demostró una mayor estabilidad en comparación con las formulaciones F2, F3 y F6” (subraya añadida), lo que demuestra la presencia de un error tipográfico e involuntario”.

Y a continuación, la sociedad recurrente agrega: “(...) las formulaciones F2, F3 y F6 de la presente solicitud están dentro del alcance del documento D1 y solamente la formulación F5 es la que se encuentra dentro del alcance de la nueva reivindicación 1 (líneas punteadas de rojo). Asimismo, vale la pena señalar que el párrafo que une las páginas 12 y 13 del documento D1 enlista a la glicina como posible excipiente y, por lo tanto, F6, que contiene glicina (línea punteada de color morado), también se encuentra dentro del alcance del documento D1”.

La sociedad recurrente presenta una tabla comparativa y concluye lo siguiente: “(...) como se puede observar en la siguiente comparación, las formulaciones F2, F3 y F6 de la presente solicitud son las que se encuentran dentro del alcance de las modalidades divulgadas en el documento D1 (página 13, líneas 9 – 14):

Componente	D1	Presente solicitud				
		Reiv. 1	F2	F3	F5	F6
Etanercept (mg)	25 – 50	50	49.4	49.5	50	50
Sal (mM)	50 – 150	90	100	125	90	90
Buffer fosfato (nM)	10 – 50	25	25	25	25	25
Sacarosa (mg/mL)	7.5 – 15	34	10	10	34	10
Ácido aspártico (mM)						
Lisina (mM)						
Glicina (mM)						67
Prolina (mM)						

2.3 Elementos cuantitativos en la formulación.

La sociedad recurrente asegura que se presenta un error crítico en el análisis de nivel inventivo que trae consigo conclusiones equivocadas y al respecto afirma lo siguiente:

Ref. Expediente N° 15287641

“(…) la concentración de 10 mg/mL es lo mismo que 1% y, por lo tanto, dicho volumen está dentro del rango de 0.5 a 1.5% citado por el Examinador del documento D1. En específico, me permito recordar que, el porcentaje peso volumen se calcula mediante la determinación de la cantidad de gramos de un soluto en un volumen de 100 mL de solvente. Por lo tanto, 1 g disuelto en 100 mL es igual al 1% (peso/volumen). En este sentido, 10 mg/mL corresponde a 10 g/L (si ambas unidades se multiplican por 1000). Así, para determinar el porcentaje, se debe determinar cuántos gramos están presentes en 100mL. De hecho, una concentración de 10 mg/ml es lo mismo que una concentración de 1 g/100 mL. En este orden de ideas, es claro que 10 mg/ml convertidos a porcentaje peso/volumen corresponde al 1%”. A continuación, la sociedad recurrente cita una página web que permite realizar la conversión automática entre unidades de concentración y agrega que remite a la misma en caso tal de que persista la duda frente a la conversión.

Frente a lo anterior, la sociedad recurrente sostiene lo siguiente: *“(…) es claro que el volumen 10mg/ml (es decir 1%) está dentro del alcance del rango de 0,5 a 1,5% del documento D1 citado por el Examinador, por lo tanto, las formulaciones F2, F3 y F6 representan formulaciones como las divulgadas en D1. Así, cualquier ventaja técnica sobre las formulaciones F2, F3 y F6 alcanzada mediante la formulación F5 debería considerarse una mejora sobre el arte previo”.*

2.4 Argumentos en relación con el Oficio N° 16408.

La sociedad recurrente sostiene que en las líneas 4-6 de la solicitud se indica que: *“Se identificaron las formulaciones **F5** (25mM de fosfato de Na, 90mM de NaCl, 34mg/ml de sacarosa, pH 6,3) y **F8** (50mM de succinato/NaOH, 90mM de NaCl, 10 mg/ml de sacarosa, pH 6,3) como las formulaciones líderes basadas en la alta estabilidad y potencia relativa total del análisis realizado”. Y al respecto asegura lo siguiente: “(…) el efecto técnico asociado con las concentraciones mencionadas en la nueva reivindicación 1 es que la formulación tiene una mayor estabilidad y por ende, el problema técnico objetivo sobre el documento D1 debería ser redactado como: ¿cómo proporcionar formulaciones más estables que comprendan etanercept?”.*

A continuación, la sociedad recurrente sostiene lo siguiente: *“(…) la solución al problema técnico objetivo proporcionada por la invención de la presente solicitud no es obvia en vista del documento D1, puesto que, el documento D1 no enseña o sugiere que una formulación que comprenda 25mM de solución tampón de fosfato de sodio, 50 mg/ml de etanercept, 90mM de cloruro de sodio y 34 mg/mL (es decir, 3,4%) de sacarosa, la cual además sea una formulación más estable de etanercept”.*

En relación con la sugerencia o motivación razonable con la que contaba la persona versada en la materia, la sociedad recurrente afirma lo siguiente: *“(…) el documento D1 no enseña ni tampoco sugiere que una alta concentración de sacarosa sería deseable, o que se puede llegar a una formulación estable con una formulación que sólo comprenda 90mM de cloruro de sodio.*

Por el contrario, una persona versada en la materia, tendría la motivación, a partir de las enseñanzas del documento D1 de incrementar la concentración de la sal con el propósito de hacer más estable la formulación libre de arginina (página 1, líneas 20 – 32; página 6, líneas 7 – 9; párrafo que una las páginas 11 y 12), además de considerar, que dicho documento lista una concentración de al menos 100mM como la formulación preferida de manera particular (página 12, párrafo 1; página 13, líneas 19 – 21; ejemplo 1).



Ref. Expediente N° 15287641

2.5 Argumentos en relación con el efecto técnico

La sociedad recurrente sostiene lo siguiente: “(...) un error adicional planteado en la Resolución N° 33804 está en que basa su conclusión sobre la supuesta falta de nivel inventivo de la presente invención en la ausencia de un efecto técnico asociado a la formulación que aquí se reclama. Sin embargo, de acuerdo con el Artículo 18 de la Decisión 486/2000, ‘se considerará que una invención tiene nivel inventivo si para un versado en la materia, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica’. En vista de esto, es claro que no se requiere la presentación necesaria de un efecto técnico para demostrar el nivel inventivo de una invención”. A continuación, la sociedad recurrente afirma lo siguiente: “(...) si bien la presentación de un efecto no es característica única y suficiente para que se determine el nivel inventivo de una invención, sí es un indicio para encontrar que la invención sí posee dicha característica”.

La sociedad solicitante se refiere al resultado del estudio de estabilidad en el caso de la formulación y afirma que: “(...) tras una comparación entre las formulaciones F5 y F3 (una formulación abarcada por el documento D1) de la presente solicitud, se muestra que una concentración de sal de 90mM en combinación con 34mg/mL de sacarosa proporcionó un incremento mayor en la estabilidad de una composición libre de arginina que una concentración de sal de 125mM en combinación con 10mg/mL de sacarosa. Este resultado es completamente inesperado en vista de las enseñanzas del documento D1. Por lo tanto, es evidente que la presente solicitud cumple con el requisito de nivel inventivo, tanto por la falta de obviedad para derivar la materia aquí reclamada, como por la identificación de un efecto técnico inesperado”.

2.6 Argumentos en relación con el análisis de las pruebas de estabilidad.

La sociedad recurrente asegura que se presenta una conclusión incorrecta en el examen cuando en la Resolución que denegó el derecho se afirma que las composiciones que comprenden 10mg/mL de sacarosa son más estables que la composición que comprende 34mg/mL, y al respecto asegura lo siguiente: “parece estar basada en la suposición de que la formulación F4 comprende una concentración de sacarosa dentro del rango de 34-80mg/mL. Sin embargo, como se puede evidenciar en el siguiente extracto del Capítulo Descriptivo, la formulación F4 no comprende sacarosa. De acuerdo con la página 12 líneas 24-25 de la solicitud:

‘F4: Etanercept en una formulación acuosa (50,9 mg/ml de etanercept, 50mM de fosfato de Na, 60 mg/ml de trehalosa dihidrato, pH 6,2 0,1% de Polisorbato 20)’.

De hecho, solo la formulación F5 comprende una concentración de sacarosa de al menos 34 mg/ml. Por lo tanto, no existe ninguna razón para asumir que la formulación F8 es más estable que una formulación que comprenda 34 mg/mL. Como ya se había mencionado, tanto la formulación que comprenda 34mg/mL de sacarosa.

Aun así, como se mencionó inicialmente, la reivindicación 1 ha sido modificada para mencionar los componentes exactos de la formulación F5. En este sentido, es completamente claro que la formulación F5 es más estable que otras formulaciones que están dentro del alcance del documento D1 (F2, F3 y F6) y que habría requerido un esfuerzo considerable obtener la presente formulación estable”.

Ref. Expediente N° 15287641

2.7 Argumentos en relación con las enseñanzas del documento D2.

La sociedad recurrente afirma lo siguiente: *“(...) el documento D2 no proporciona ninguna indicación adicional de que una formulación pueda comprender una concentración de sal de 90mM y al menos 34 mg/mL de sacarosa fuera más estable que cualquiera de las formulaciones evaluadas que están dentro del alcance de la modalidad divulgada en el documento D1 (D1, página 13, líneas 15 – 18). Además, el documento D2 tampoco proporciona ninguna enseñanza o sugerencia de que la composición de la reivindicación 1 modificada fuera a resultar más estable que las formulaciones que incluye el documento D1”.*

Finalmente, la sociedad recurrente sostiene que: *“(...) no se llevó a cabo un análisis de nivel inventivo adecuado respecto a la formulación reclamada en la anterior reivindicación 4 (ahora reivindicación 2), puesto que, en la práctica normal, el Examinador debería comparar la materia reclamada con el arte previo y después debería determinar si existen características diferentes y si hay una ventaja técnica sobre el arte previo. De manera lógica, el efecto técnico es entonces asociado con cualquier característica técnica diferenciadora. Por lo tanto, en nuestra opinión no tiene ningún sentido comparar las formulaciones F5 y F8 en este contexto. La comparación debería ser realizada solamente entre F5 o F8 y las formulaciones del documento D1 (F2, F3 y F6)”.*

2.8 Presunta retrospectividad en el resultado del examen de nivel inventivo.

La sociedad recurrente asegura lo siguiente: *“(...) el documento D1 enseña que el aumento en la concentración de la sal incrementa la estabilidad y el documento D2 enseña que la adición de xilitol y/o meglumina incrementa la estabilidad. En consecuencia, es claro que no existe ninguna enseñanza o sugerencia en ningún documento de que una composición con una concentración de sal de sólo 90Mm pueda ser más estable que las formulaciones del documento D1 sin utilizar la adición de xilitol y/o meglumina”.* A continuación, la sociedad recurrente afirma que el estudio de nivel inventivo es retrospectivo puesto que basa su análisis de nivel inventivo en un conocimiento técnico que antes de la fecha de presentación de la solicitud no habría sido obvio o evidente, sin considerar la presente invención y más aun teniendo en cuenta las pruebas aquí presentadas.

TERCERO: Que mediante Oficio N° 13588 del 17 de diciembre de 2019 se comunicó a la sociedad LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S., la presentación de pruebas junto con el recurso interpuesto por la sociedad Solicitante MABXIENCE, S.A. y con el radicado bajo el N° NC2018/0006842, para que se pronunciaran respecto de las mismas, sin que se allegara documento alguno en relación con el capítulo reivindicatorio modificado.

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

4.1 Objeto, alcance y actuación administrativa.

El caso bajo revisión corresponde a una solicitud tramitada con el radicado bajo el N° 15287641, requerida en una oportunidad durante la etapa de examen de fondo a través del Oficio N° 16408 del 21 de noviembre de 2017. En esta oportunidad se comunicó a la sociedad solicitante sobre algunos aspectos de claridad relativos a la reivindicación 11, se evaluaron los argumentos presentados en el radicado bajo el N° NC2017/0005238 del 08 de septiembre de 2016 por la sociedad opositora Lafrancol S.A.S., y además, se llegó

Ref. Expediente N° 15287641

a la conclusión que la fecha límite para determinar el estado de la técnica correspondía a la fecha de presentación de la solicitud PCT, debido a que no resultó posible el reconocimiento de las prioridades invocadas en la solicitud en estudio.

Por último se comunicó a la sociedad solicitante sobre la falta de nivel inventivo de la materia caracterizada en las reivindicaciones 1 y 4, en vista de las enseñanzas de la pareja documental: WO2013/006454 (D1) y US2013/0101584 (D2).

Frente a las objeciones formuladas por el Despacho, la solicitante presentó sus argumentos mediante documento radicado bajo el N° 15287641 del 16 de febrero de 2018.

Teniendo en cuenta los argumentos expuestos por la sociedad solicitante, la Superintendencia de Industria y Comercio (SIC) decidió denegar el derecho de exclusividad mediante la Resolución N° 33804 del 17 de mayo de 2018, en virtud de las disposiciones normativas del artículo 48 de la Decisión 486 en relación con el examen definitivo.

La decisión tuvo en consideración el resultado del examen de patentabilidad, al encontrar que no se podían dar por superadas las objeciones inicialmente planteadas en cuanto al contenido y alcance del capítulo reivindicatorio incluido en el radicado bajo el N° 15-287641-00003-000 del 23 de marzo de 2016, y frente a las enseñanzas de los documentos citados, además se declaró fundada la oposición presentada por la sociedad Lafrancol S.A.S, teniendo en cuenta que durante la actuación administrativa aportó en debida forma los documentos citados en el examen de patentabilidad.

4.2 Modificaciones al capítulo reivindicatorio.

En relación con el cumplimiento de los requisitos para la presentación de modificaciones a una solicitud en trámite y específicamente frente a la modificación del capítulo reivindicatorio propuesta que fuera allegada junto con el radicado bajo el N° NC2018/0006842, este Despacho encuentra que se efectuó el pago causado por la modificación, de acuerdo con el número de recibo N° 1848448 del 29 de junio de 2018.

El nuevo capítulo reivindicatorio está conformado por un total de tres (3) reivindicaciones comprendidas en la categoría de producto que hacen referencia a las siguientes composiciones:

1. Composición acuosa caracterizada porque comprende:

50mg/ml de Etanercept;

Una sal presente a una concentración de 90mM en donde la sal es cloruro de sodio;

Un tampón acuoso, en donde el tampón es fosfato de sodio y en donde el tampón está presente en una concentración de 25mM; y

Un excipiente que es sacarosa en donde la concentración de sacarosa está entre 34-80mg/ml

Caracterizada porque ni la arginina ni la cisteína se encuentran presentes en la composición; y

En donde el pH de la composición es 6,3.

2. Composición acuosa caracterizada porque comprende:

Ref. Expediente N° 15287641

50mg/ml de Etanercept;

Una sal presente en una concentración de 90mM en donde la sal es cloruro de sodio

Un tampón acuoso, en donde el tampón es succinato presente en una concentración de 22mM; y

Un excipiente que es sacarosa en donde la concentración de sacarosa es de 10mg/ml

Caracterizada porque el aminoácido libre no se encuentra presente en la composición, y En donde el pH de la composición es 6,3.

Por último, las composiciones se caracterizan por la presencia adicional de uno o más excipientes seleccionados entre el grupo que consiste en: lactosa, glicerol, xilitol, sorbitol, manitol, maltosa, inositol, glucosa, albúmina sérica bovina, albúmina sérica humana, hemaglutinina recombinante, dextrano, alcohol polivinílico, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), polietileimina, gelatina, polivinilpirrolidona (PVP), hidroxietilcelulosa (HEC), polietilenglicol, etilenglicol, dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilformamida (DMF), prolina, L-serina, ácido glutámico, alanina, glicina, lisina, sarcosina, ácido gamma-aminobutírico, polisorbato 20, polisorbato 80, dodecilsulfato de sodio, polisorbato, copolímero de polioxietileno, fosfato de potasio, acetato de sodio, sulfato de amonio, sulfato de magnesio, sulfato de sodio, N-óxido de trimetilamina, betaína, iones de zinc, iones de cobre, iones de calcio, iones de manganeso, iones de magnesio, 3-[(3-colamidapropil)-dimetilamonio]-1-propanosulfato, monolaurato de sacarosa o una combinación de estos.

En cuanto tiene que ver con la modificación propuesta, este Despacho procedió a contrastarla con la divulgación inicialmente presentada y el capítulo evaluado durante la actuación administrativa y encontró que corresponde a una limitación del objeto y alcance de la invención porque la circunscribe las modalidades previstas en las antiguas reivindicaciones 13, 14 y a la selección de excipientes caracterizada en la antigua reivindicación 11. Cabe señalar en este punto que se trata de dos reivindicaciones independientes relativas a las composiciones de Etanercept acotadas en términos cualitativos y cuantitativos. Teniendo en cuenta lo anterior, se acepta la modificación propuesta en la medida que se ajusta a las prescripciones normativas del artículo 34 de la Decisión 486.

Por otra parte, tal y como lo señala la sociedad recurrente, la formulación F5 divulgada en el capítulo descriptivo (Págs. 16 y 17) corresponde al sustento de la materia contenida en la reivindicación 1; en tanto que la formulación F8 divulgada en el capítulo descriptivo (Pág. 17) corresponde al sustento de la materia contenida en la reivindicación 2.

4.3 Examen de nivel inventivo.

El estudio de nivel inventivo se centró en las enseñanzas de los documentos D1 y D2, considerados en su conjunto. El documento D1 – WO2013/006454 – corresponde a una publicación tipo patente¹ que enseña sobre formulaciones que comprenden un polipéptido de fusión, dentro de los que se encuentran Etanercept y que son sustancialmente libres de arginina (Resumen).

La Tabla 1 del precitado antecedente hace referencia a composiciones de Etanercept, en una concentración que consiste esencialmente en 50mg/ml, que incluyen fosfato de sodio monobásico y monohidratado en una concentración de 10mM, cloruro de sodio en una concentración de 140mM, sacarosa en una concentración del 1% y un solvente, además

¹

https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20130110&CC=WO&NR=2013006454A1&KC=A1

Ref. Expediente N° 15287641

el pH de la solución oscila entre 6 y 7 (Págs. 4 en líneas 26 a 30, 13 en líneas 15 a 21) y 17, ejemplo 1, Tabla 1 del documento D1), como se indica a continuación:

Ingredient	Function	Amount per mL of the dosage form	
Etanercept	Active ingredient	50 mg	
Sodium phosphate, dibasic, heptahydrate	Buffer	0.67 mg	10 mM
Sodium phosphate, monobasic, monohydrate	Buffer	1.04 mg	
Sodium chloride (NaCl)	Stabilizer	8.18 mg	140 mM
Sucrose	Stabilizer	0.01 mg	1%
Water (for injection)	Solvent	Q.S.	

En consecuencia, el alcance de la reivindicación 1 evaluada en la Resolución N° 33804 de 17 de mayo de 2018, es más extenso porque no especifica la concentración de Etanercept. Además, en el caso de la sal se indica que se selecciona de un grupo y su concentración oscila entre 80 a 130mM, el tampón acuoso se selecciona entre fosfato de sodio y/o potasio y oscila entre 20 a 30mM y la concentración de sacarosa se caracteriza en el rango comprendido entre 34 a 80mg/ml. Además es claro que al contrastarla frente al antecedente más cercano presenta un número considerable de similitudes, en particular, frente a la composición que enseña la Tabla 1 del antecedente.

Por lo anterior, se evidencia que los elementos que definen la composición de la reivindicación 1 se derivan de forma evidente a partir de las enseñanzas del documento D1, inclusive en el disclaimer y en el pH previsto para la composición, ya que en el documento D1 se indica que los sistemas reguladores pueden corregirse en pHs que oscilan entre los siguientes datos: 5,8; 5,9; 6,0; 6,1; 6,2; 6,3; 6,4 ó 6,5 (Pág. 4, líneas 24 y 25 del documento D1), por lo que este Despacho se aparta de los argumentos expuestos por la sociedad recurrente.

En cuanto a las formulaciones F2, F3, F5 y F6 divulgadas en el capítulo descriptivo de la solicitud (Págs. 16 y 17 del radicado bajo el N° 15287641), denominadas formulaciones candidato, y que forman parte de las modalidades sobre las que se sustenta la materia reivindicada, este Despacho encuentra lo siguiente:

F2 corresponde a una formulación de Etanercept 49,4mg/ml, fosfato de sodio 25mM, NaCl 100mM, sacarosa 10mg/ml en pH 6,3.

F3 corresponde a una formulación de Etanercept 49,5mg/ml, fosfato de sodio 25mM, NaCl 125 mM, sacarosa 10mg/ml en pH 6,3.

F5 corresponde a una formulación de Etanercept 50mg/ml, fosfato de sodio 25mM, NaCl 90mM, sacarosa 34mg/ml en pH 6,3.

F6 corresponde a una formulación de Etanercept 50mg/ml, fosfato de sodio 25mM, NaCl 90mM, sacarosa 10mg/ml, glicina 5mg/ml en pH 6,3.

Ref. Expediente N° 15287641

Componente	D1	Presente solicitud				
		Reiv. 1	F2	F3	F5	F6
Etanercept (mg)	25 – 50	50	49.4	49.5	50	50
Sal (mM)	50 – 150	90	100	125	90	90
Buffer fosfato (nM)	10 – 50	25	25	25	25	25
Sacarosa (mg/mL)	7.5 – 15	34	10	10	34	10
Ácido aspártico (mM)						
Lisina (mM)						
Glicina (mM)						67
Prolina (mM)						

La formulación F5 sustenta la materia reivindicada en la cláusula 1, la diferencia frente a las composiciones del estado de la técnica comprendido en el documento D1 reside en la caracterización cuantitativa, ya que mientras el buffer fosfato de sodio está presente en una concentración de 25mM para la solicitud, en el documento D1 está presente en 10mM y además el pH se regula con dos especies diferentes de fosfato: monobásico y dibásico. Por otra parte, en F5 la sal cloruro de sodio está presente en una concentración de 90mM mientras que en el documento D1 está presente en una concentración de 140mM. Ahora bien, en el caso de F5 la sacarosa está presente en una concentración de 34mg/ml es decir, del 3,4%; en tanto que en el documento D1 se presenta en una concentración del 1%.

Sin embargo, como lo manifestó este Despacho en la Resolución impugnada, estos cambios en la composición cuantitativa no representan un verdadero salto tecnológico frente al estado de la técnica porque en el mismo antecedente D1 se indica que las formulaciones fueron sometidas a ensayos de estabilidad llevados a cabo bajo dos condiciones de temperatura: -70°C y 5±3°C y que el polipéptido de fusión permaneció estable, de hecho en la reivindicación 1 del precitado documento se indica que la adición de sal fue suficiente para prevenir la agregación del polipéptido y para garantizar la estabilidad de la composición farmacéutica a lo largo de seis meses. De acuerdo con las Tablas 2 y 3 del antecedente, la concentración del polipéptido se conserva dentro del margen de aceptación (Págs. 17 y 18 del documento D1).

Frente a la afirmación de la sociedad recurrente en cuanto a que la formulación F5 resultó más estable que las formulaciones candidato F2, F3 y F6 descritas en la solicitud, es preciso señalar que las diferencias entre ellas residen en la cantidad de sal y sacarosa, ya que a la formulación F5 se incorporan apenas 90mM de sal (NaCl). En el caso de F6 se presenta la adición de glicina, un aminoácido que eventualmente podría incidir en la estabilidad de la formulación.

Si bien es cierto que de los datos incluidos en el capítulo descriptivo se evidencia el comportamiento estable de F5 tanto en el ensayo de fluorescencia y turbidez que permite determinar el nivel de agregación de los anticuerpos, como en el de estabilidad acelerada y bajo estrés divulgado en el ejemplo 2, no se puede considerar que esta formulación es superior frente al estado de la técnica citado. En los documentos D1 y D2 se presentan los resultados de los ensayos de estabilidad para formulaciones cercanas a la de la reivindicación 1 y se llegó a la conclusión que bajo dos condiciones de temperatura: -70°C y 5±3°C el polipéptido de fusión permaneció estable, es posible prevenir la agregación del polipéptido y garantizar la estabilidad de la composición farmacéutica a lo largo de seis meses, de acuerdo con las Tablas 2 y 3 la concentración del polipéptido se conserva dentro del margen de aceptación (Págs. 17 y 18 del documento D1). Asimismo

Ref. Expediente N° 15287641

ocurre en los ensayos realizados sobre el polipéptido de fusión Etanercept que no sufre degradación química como consecuencia del fenómeno de agregación, esto debido a la selección de excipientes de formulación, según los análisis de cromatografía (Párrs. [0119] a [0124] del documento D2).

4.4 Elementos cuantitativos en la formulación.

En cuanto tiene que ver con los elementos cuantitativos que caracterizan las formulaciones, le asiste razón a la sociedad recurrente cuando afirma que la concentración de sacarosa de 10mg/mL equivale a señalar que es al 1% p/v. En consecuencia, al contrastar los elementos esenciales de la nueva reivindicación 1 frente a las enseñanzas del antecedente D1 se llega a la siguiente conclusión: en efecto en el documento D1 se adiciona sacarosa en un rango comprendido entre 0,5 al 1,5%p/v y por lo tanto en este rango está comprendido el 1% p/v.

Reivindicación 1 Formulación F5	Documento D1
Composición acuosa	Composición acuosa (Reivindicaciones 28 y 31, Pag. 22)
50mg/ml Etanercept	50mg/ml Etanercept (Reivindicación 47, líneas 9 a 11)
90mM NaCl	140mM NaCl
25mM Fosfato de sodio	10mM Fosfato de sodio
34-80mg/ml Sacarosa	0,5 a 1,5% de sacarosa (Reivindicación 45, líneas 3 y 4)
pH 6,3	pH 6 a 7
Sin arginina ni cisteína	Libre de L-arginina (Reivindicación 27, línea 30) o menor que 0,1mM Vida útil de 24 meses

Ahora bien es claro que el documento D1 dirige la atención de la persona versada en la materia hacia el diseño y desarrollo de composiciones que comprenden el polipéptido de fusión Etanercept en combinación con una selección de excipientes que corresponden en su composición cualitativa con los de la reivindicación 1. No obstante, en los aspectos cuantitativos una de las diferencias que se presenta corresponde a la cantidad de sacarosa que se agrega a la formulación, porque en el caso de la solicitud la cantidad de sacarosa se encuentra entre el 3,4 al 8%, mientras que en el antecedente se encuentra en el rango comprendido entre 0,5 al 1,5%.

Otro aspecto a considerar es el que tiene que ver con el efecto técnico y en este punto de la argumentación que presenta la sociedad recurrente no le asiste razón, la formulación F5 no constituye en sí una mejora sustancial frente a las enseñanzas del documento D1 o en relación con las formulaciones candidato F2, F3 y F6. Si bien se han reconocido las diferencias en términos cuantitativos, dichas diferencias no son las responsables de un efecto técnico de carácter inesperado.

Como lo manifestó antes este Despacho, los documentos D1 y D2 ilustran una serie de posibilidades en cuanto a la composición cuali-cuantitativa requerida para Etanercept con la expectativa razonable de conseguir que el polipéptido de fusión no se agregue y por lo tanto, se mantenga la estabilidad fisicoquímica del sistema. En consecuencia, la SIC se aparta de la conclusión a la que llega la recurrente en cuanto a que debe considerarse una mejora frente al arte previo.

4.5 Argumentos en relación con el Oficio N° 16408.

Frente al argumento de la sociedad recurrente en cuanto a que las formulaciones F5 y F8 son formulaciones líderes, es del caso reiterar que F5 es la formulación que sustenta el contenido de la reivindicación 1, en tanto que F8 es la formulación que sustenta el contenido de la reivindicación 2.

Ref. Expediente N° 15287641

F8: Etanercept en una formulación acuosa 50 mg/ml, 22 mM de succinato, 90mM de NaCl, 10mg/ml de sacarosa en pH 3.

Ahora bien en relación con la redacción del problema técnico objetivo que propone la sociedad recurrente es del caso señalar que debido a la divulgación del estado de la técnica se redactó en términos de la presentación de alternativas frente a la divulgación de D1 y no es posible plantearlo en términos de la estabilidad, debido a que no se presenta un verdadero salto cualitativo en la regla técnica, por el contrario se trata de presentar opciones que también evitan la agregación del polipéptido de fusión sin que por ello se pueda considerar un avance significativo en el estado de la técnica.

Este Despacho no coincide con el argumento de la sociedad recurrente en cuanto a que la cantidad de sacarosa adicionada a las composiciones en una proporción del 3,4% p/v según la reivindicación 1, represente un salto cualitativo en la regla técnica frente a las enseñanzas del documento D1 en lo correspondiente a la estabilidad de las formulaciones. Como se indicó previamente, las pruebas de estabilidad divulgadas en el antecedente permiten concluir que se trata de una opción más para conservar la estabilidad del péptido, ya que de acuerdo con las enseñanzas del antecedente tan solo con la adición de 1% de sacarosa se logra estabilizar el fármaco.

Ahora bien, contrario a lo que manifiesta la sociedad recurrente en el documento D1 sí existe una orientación clara en relación con la adición de cloruro de sodio, la cual, si bien en la reivindicación 47 aparece en una cantidad de 140mM en contraste frente a la formulación de la solicitud a la que se adiciona 90mM. Al revisar la descripción detallada del precitado antecedente se encuentra que es posible contar con una adición de sal que oscila entre 100mM y 140mM (Pág. 12 del documento D1), de manera que existe una divulgación que orienta a la persona versada en la materia a reducir la concentración de sal en un sistema de formulación dirigido a la administración de Etanercept.

Además, el mismo documento D1 presentaba una orientación clara para la persona versada en la materia porque señala que en general si se reduce la concentración del sistema regulador de pH añadido a la composición, se debe incrementar la cantidad de sal (NaCl) añadida, en orden de preservar la tonicidad y estabilidad del sistema y viceversa. De manera que para este Despacho sí existe una orientación clara y suficiente que le permite a la persona versada en la materia derivar las características cuantitativas del sistema de formulación reivindicado, por lo que contrario a lo que manifiesta la sociedad recurrente, las enseñanzas del documento D1 facultan al versado en la materia para seleccionar una concentración de sal dentro de un rango comprendido entre 100mM y 140mM, bien sea para incrementar o reducir su concentración y además advierte sobre el efecto que se espera sobre la estabilidad y la necesidad de ajustar la solución reguladora de pH en concordancia con lo que se decida frente a la concentración de sal. Además, en documento D1 enseña también que es posible prescindir de la adición de arginina tal y como se determina en las reivindicaciones evaluadas.

4.6 Argumentos en relación con el efecto técnico.

En relación con el argumento de la sociedad recurrente según el cual no es necesario demostrar un efecto técnico para acreditar el mérito inventivo de la solicitud de patente, este Despacho considera del caso señalar que en el caso de la combinación o mezcla de elementos conocidos el Tribunal Andino de Justicia ha señalado lo siguiente:

“La invención reivindicada tiene que considerarse en su conjunto. Si consiste en una combinación de elementos no es válido argumentar que cada uno por separado es obvio, pues la invención puede estar en relación (carácter técnico) entre ellos. La excepción a

Ref. Expediente N° 15287641

esta regla es el caso de yuxtaposición en el que los elementos se combinan sin que haya relación técnica entre las distintas características.

Una composición novedosa de AB donde A y B son conocidos de manera independiente, será inventiva si existe un efecto inesperado. Si el efecto se reduce a la suma de los efectos de A y B, no habrá nivel inventivo”².

En consecuencia, no le asiste razón a la sociedad recurrente cuando afirma que en el caso de las composiciones reivindicadas no es necesario evaluar la existencia de un efecto inesperado, lo anterior dado que en el caso de combinaciones o agregaciones de elementos individualmente conocidos, se requiere evaluar su carácter técnico en función del efecto que causan las relaciones físicas y/o químicas que se presentan entre ellos.

Por otra parte, el método aplicado por la Superintendencia de Industria y Comercio para la evaluación de nivel inventivo es la aproximación problema solución, el cual comprende las siguientes etapas:

- *“Identificación del estado de la técnica más cercano;*
- *Identificación de las características técnicas de la invención que son diferentes con respecto a la anterioridad; y*
- *Definición del problema técnico a solucionar sobre la base del estado de la técnica más cercano.*

La pregunta es ¿qué problema resuelven las diferencias técnicas entre la invención y el estado de la técnica más cercano?

Evaluar, partiendo del estado de la técnica más cercano y del problema técnico, si la invención reivindicada resulta obvia para la persona versada en la materia.

La pregunta a contestar es si teniendo en cuenta el estado de la técnica en su conjunto existe alguna indicación que lleve a la persona versada en la materia a modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema técnico, de tal forma que llegue a un resultado que estuviera incluido en el tenor de la(s) reivindicación(es)”.

De manera que el examen de nivel inventivo no se agota en la identificación de las diferencias técnicas estructurales – cualitativas y cuantitativas - entre la solicitud de patente y el estado de la técnica, además, se requiere evaluar el efecto técnico asociado a la combinación de los ingredientes y excipientes en el caso de composiciones farmacéuticas.

La sociedad recurrente se refiere nuevamente a las formulaciones F5 y F3 y señala que debido a la selección de las concentraciones de sal y sacarosa añadidas al sistema farmacéutico es que se presenta el efecto inesperado relativo a la estabilidad de las composiciones de Etanercept que además, son libres de arginina. Al respecto es del caso señalar que las composiciones descritas en el antecedente D1 permiten derivar los elementos cuantitativos de las formulaciones reivindicadas, toda vez que el documento dirige la atención de la persona versada hacia la posibilidad de elegir la concentración de ingredientes en un margen que oscila entre lo siguiente:

25 a 50mg de un agente TNFR:Fc como Etanercept
10mM a 50mM de fosfato de sodio en la forma monobásica o dibásica

² Proceso 153-IP-2015.

Ref. Expediente N° 15287641

0,755 a 1,255 de sacarosa
50mM a 150mM de sal (NaCl)
pH entre 6,0 a 7,0
(Pág. 13, líneas 15 a 18 del documento D1)

Además, enseña que en este margen y sin la adición de arginina las composiciones de Etanercept son estables (Ejemplo 1 del documento D1). En consecuencia, en el presente caso existe evidencia técnica que permite derivar los elementos estructurales de las composiciones, pero además, el efecto técnico asociado a la interacción del ingrediente y los excipientes seleccionados en un determinado punto del rango de concentración.

4.7 Argumentos en relación con el análisis de las pruebas de estabilidad.

Frente a la formulación F4 y las afirmaciones de la sociedad recurrente en relación con lo señalado por el Despacho en la Resolución N° 33804 del 17 de mayo de 2018, es del caso aclarar lo siguiente:

La Formulación F4 presente en la memoria descriptiva de la solicitud comprende los siguientes ingredientes: Etanercept en formulación acuosa (50,9 mg/ml), fosfato de sodio 50mM, trehalosa dihidrato 60mg/ml y 0,1% de polisorbato 20 en pH 6,2.

Por consiguiente, le asiste razón a la sociedad recurrente cuando afirma que la formulación F4 no comprende sacarosa. Ahora bien, teniendo en cuenta la restricción que se plantea en el nuevo capítulo reivindicatorio allegado con motivo del recurso, en el que la formulación F5 sustenta la materia reivindicada en la cláusula 1, en tanto que la formulación F8 sustenta el contenido de la reivindicación 2, es claro que F4 ya no resulta relevante para efectos del análisis de patentabilidad, toda vez que esta modalidad se excluyó del alcance de la invención.

No obstante, en relación con la mayor estabilidad atribuida a la formulación F5 es del caso manifestar que este efecto fue previsto para formulaciones alternativas en la divulgación que presenta el documento D1, de manera que como lo ha señalado este Despacho, no es posible reconocer el nivel inventivo para materia que se deriva de forma evidente a partir del estado de la técnica citado.

4.8 Argumentos en relación con las enseñanzas del documento D2.

En cuanto tiene que ver con las enseñanzas del documento D2 es del caso señalar que divulga formulaciones estabilizadas de Etanercept que no contienen arginina o sustancialmente libres de arginina (Párr. [0011] del documento D2) y que comprenden un agente estabilizante como xilitol o una combinación de xilitol y meglumina. Las composiciones de D2 también incluyen 1 a 30mM de fosfato de sodio, 100mM de NaCl y opcionalmente, más del 5%p. de sacarosa (Reivindicación 7 en Pág. 10 del documento D2). Asimismo, el ejemplo de Formulación 2:11 presenta el siguiente sistema de formulación:

(Formulation 2:11)	
Ingredient	concentration
Etanercept (active ingredient)	50 mg/ml
Sodium phosphate, pH 6.3 (inactive)	25 mM
Xylitol (inactive)	2.5% (w/v)
Sucrose (inactive ingredient)	5% (w/v)

Ref. Expediente N° 15287641

Así las cosas, el argumento de la sociedad recurrente en cuanto a que este documento no proporciona ninguna sugerencia frente a que la formulación pueda comprender una concentración de sal de 90mM y al menos 34mg/ml de sacarosa y que por esta razón fuera más estable, este Despacho encuentra que le asiste razón en su afirmación, ya que el documento D2 dirige la atención de la persona versada en la materia hacia la adición de xilitol y meglumina como agentes estabilizantes del polipéptido de fusión Etanercept.

Sin embargo, es del caso aclarar que la SIC citó el documento D2 para efectos de evaluar la patentabilidad de la reivindicación 4, ahora reivindicación 2, es decir, de la variante de composición que incluye un sistema regulador de pH con succinato. Lo anterior, teniendo en cuenta que este documento contempla la posibilidad de reemplazar el regulador de pH fosfato por succinato (Párr. [0072] en Pág. 5 del documento D2).

Así, al estudiar en conjunto las enseñanzas de los antecedentes D1 y D2 es posible asegurar que la persona versada en la materia contaba con la sugerencia o motivación razonable para derivar la composición cualitativa de la variante de composición caracterizada en la reivindicación 2, en la medida que el documento D1 enseña formulaciones que comprenden el polipéptido de fusión Etanercept en un sistema líquido y además, libres de arginina, como se muestra a continuación:

Reivindicación 2 Formulación F8	Documento D1	Documento D2
Composición acuosa	Composición acuosa	Composición acuosa (Párr. [0019], reivindicaciones 1 y 2, formulación 2:11)
50mg/ml Etanercept	50mg/ml Etanercept (Pág. 13, líneas 15 a 18)	Etanercept 25 a 75 mg/ml, preferiblemente 50mg/ml (Párr. [0019])
90mM NaCl	150mM NaCl	Modificador tonicidad cloruro de sodio (Párr. [0077], formulación 2:11, reivindicaciones 7 y 8)
22mM Succinato	50mM Fosfato de sodio	Regulador de pH succinato (Párr. [0072])
10mg/ml Sacarosa	0,75% a 1,25% Sacarosa	Sacarosa 5% (Párr. [0019], formulación 2:11)
pH 6,3	pH 6 a 7	pH 6 a 6,6 (reivindicación 4, Pág. 10)
Sin aminoácido libre	Libre de arginina (Pág. 11, líneas 20 a 22)	Libre de arginina (Reivindicación 3, Pág. 10)

En tal sentido, este Despacho se aparta de las afirmaciones de la sociedad recurrente, toda vez que D2 sí resulta suficiente como documento complementario a las enseñanzas del documento D1. Por su parte, el documento D1 orienta a la persona versada en la materia hacia el efecto positivo que causa tal selección de excipientes, el cual, tiene que ver con la estabilidad del sistema farmacéutico.

Ahora bien, al desarrollar el estudio de nivel inventivo se agotaron cada una de las etapas del método problema solución que como se indicó en apartes anteriores pasa por la determinación del estado de la técnica más cercano, la identificación de las diferencias entre la materia reivindicada y el documento más cercano, la evaluación del efecto que causan las diferencias, el planteamiento del problema técnico objetivo y el análisis de la obviedad a partir de las enseñanzas del documento complementario.

En consecuencia, no le asiste razón a la sociedad recurrente cuando argumenta que la SIC obvió algunos pasos en el análisis de nivel inventivo porque además de estudiar si los elementos estructurales podían ser derivados a partir de las enseñanzas de los documentos citados, logró demostrar que el efecto causado por la selección de excipientes se deriva de forma evidente del estado de la técnica citado. En lo que corresponde a los elementos cuantitativos, este Despacho encuentra que se trata de identificar alternativas frente a la selección de las concentraciones de excipientes, dentro

Ref. Expediente N° 15287641

del margen de operación que el mismo antecedente D1 fijó, por lo que no es posible reconocer el mérito inventivo a las composiciones reivindicadas.

2.8 Presunta retrospectividad en el resultado del examen de nivel inventivo.

En relación con el efecto técnico que causa la selección de concentraciones, se reitera que en el documento D1 se dirige la atención de la persona versada en la materia frente a la posibilidad de modificar la concentración de sal y del sistema regulador de pH con la expectativa de evitar reacciones de degradación alrededor del fármaco Etanercept. Ahora bien, los documentos pertenecen al campo técnico de la solicitud de patente y además, abordan el tema de la estabilidad del sistema farmacéutico que comprende Etanercept y se trata de publicaciones anteriores a la fecha de prioridad reivindicada en la solicitud, de manera que la búsqueda de antecedentes no se realizó con el beneficio del conocimiento de la invención ni de forma retrospectiva frente al efecto técnico; por el contrario, se llegó a la conclusión de que el versado en la materia contaba con suficiente información técnica para anticipar la composición cualitativa y cuantitativa de la solicitud.

En cuanto al hecho de que el documento D2 comprenda además de los excipientes contrastados, los agentes xilitol y meglumina, es del caso señalar que debido a que la reivindicación es de tipo abierto, es decir, no restrictivo, es posible citar como antecedentes cercanos composiciones que involucren además de los elementos esenciales definidos en la reivindicación, otros excipientes farmacéuticos, de manera que no hay razón para desvirtuar las enseñanzas de los documentos citados.

Por lo anteriormente expuesto este Despacho encuentra del caso confirmar la decisión de negar el privilegio de patente, al considerar que la materia reivindicada no cumple con el requisito de nivel inventivo previsto en el artículo 18 de la Decisión 486.

Con fundamento en las anteriores consideraciones,

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Confirmar la decisión contenida en la Resolución N° 33804 del 17 de mayo 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, MABXIENCE S.A., en su calidad de Solicitante, y a la sociedad LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S., en su calidad de Opositora, advirtiéndoles que contra ella no procede recurso alguno.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los 28 de febrero de 2020

