

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 15041 de 27 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0005920

Señor
REGENERON PHARMACEUTICALS INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA FABRICAR MICROPARTÍCULAS DE PROTEÍNA”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2016/067280

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 16 de diciembre de 2016.

PRIORIDAD: 16/12/2015, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/268,259.

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Modificaciones presentadas (Art. 34 Decisión 486)

Se aceptan las modificaciones radicadas el 03 de julio de 2020, bajo el número NC2018/0005920, por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada al momento de realizar el examen de patentabilidad consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 22 del radicado N° NC2018/0005920 del 03 de julio de 2020.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar métodos y composiciones que aumenten las concentraciones de la proteína terapéutica para facilitar el suministro de grandes cantidades de fármaco en una pequeña cantidad de espacio y reducir la cantidad de excipientes que ayude a estabilizar la proteína.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona composiciones y métodos para elaborar formulaciones de proteína terapéutica que se mantengan estables y activas biológicamente durante un período de tiempo prolongado.

3. De la solicitud de patente

3.1. Título

El nombre de la invención de que se trata en el artículo 27 literal d) de la Decisión 486 deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

El solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2018/0005920 el 8 de junio de 2018, tituló la invención como: “COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA FABRICAR



Oficio N° 15041 de 27 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0005920

MICROPARTÍCULAS DE PROTEÍNA”. Este título no se relaciona con el objeto de la solicitud contenido en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el título siguiente: “COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA FABRICAR MICROPARTÍCULAS DE PROTEÍNAS DE FUSIÓN Fc CON MANITOL, ISOLEUCINA O PROLINA”.

3.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- Las reivindicaciones 1 y 9 no son concisas, ya que el término “*al menos*” es impreciso y no permite limitar el alcance de la solicitud ya que no existe un límite superior en la concentración de la proteína de Fusión, dando un sinnúmero de posibilidades. Se sugiere sustituirlo por un término preciso o un rango concreto que se encuentre debidamente sustentado.
- La reivindicación 9 no es concisa, ya que el término “*relación molar menor que 300 moles*” es impreciso y no permite limitar el alcance de la solicitud ya que no existe un límite inferior dando un sinnúmero de posibilidades. Se sugiere sustituirlo por un término preciso o un rango concreto que se encuentre debidamente sustentado.
- Las reivindicaciones 1, 6, 9, 14, 17 y 18 no son claras, ya que la expresión “*un estabilizante térmico seleccionado del grupo que consiste de*” o “*un amortiguador seleccionado del grupo que consiste de*”, no permite identificar con claridad el objeto a proteger y las características que lo definen, se sugiere eliminar la expresión “*que consiste de*” en las reivindicaciones 1 y 9.
- La reivindicación 9 no es concisa, ya que repite materia y presentan el mismo alcance de la reivindicación 1, repitiendo las mismas etapas del método, las cuales son: rociar una solución acuosa, aplicar calor a dicha solución acuosa. Se sugiere diferenciar adecuadamente cada una de las etapas de los métodos reclamados o unificarlas en una sola reivindicación independiente de método.

4. Argumentos de la Oposición

Argumentaciones de LABORATORIOS LEGRAND S.A.

El opositor sostiene lo siguiente: “*La solicitud colombiana en trámite NC2018/0005920, se refiere a composiciones y métodos para formular proteínas estables en un período de tiempo prolongado, no cumple los requisitos materiales para otorgársele el privilegio de patente de invención, tal como puede determinarse al valorar los siguientes argumentos: En primer lugar, la solicitud carece de concisión ya que a pesar de que presenta 38 reivindicaciones, estas no definen específicamente las características técnicas del método para fabricar un polvo farmacéutico formulado, ya que la solicitud abarca términos amplios y que la materia se extiende hacia límites mayores a los evaluados y realmente determinados*”.

Continúa afirmando que “*Adicional a lo anterior, la solicitud en estudio tampoco cumple con el criterio de claridad por cuanto no se definen técnicamente los componentes del método ni una secuencia de pasos determinada (...) las reivindicaciones caen dentro del campo de la especulación y no pueden ser consideradas claras y concisas mediante una definición técnica, sino mediante parámetros y variables del estado según se requiera a una condición final*”.



Oficio N° 15041 de 27 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0005920

Por otra parte, el opositor sostiene que *“La solicitud además falla en sustentar todas y cada una de las modalidades enseñadas por las reivindicaciones en la descripción debido a que en la misma no se divulgan todos los estabilizantes térmicos o las glicoproteínas reclamadas y además se incluyen otros agentes mediante sus propiedades funcionales tales como amortiguador, tensioactivo no iónico, polímero biodegradable, entre otros; así la cosas, las reivindicaciones no encuentran soporte en la descripción”*.

Continúa argumentando que *“...la solicitud no solo comprende diferentes categorías desligadas entre sí de las características esenciales, sino que además incluye una cantidad no determinada de posibles invenciones al sumar a un método ya bastante amplio, diferentes procedimientos que implican componentes variados que incumplen con comprender funciones y estructuras similares a la aportada por la descripción de la presente solicitud. Así las cosas, la materia de las reivindicaciones y en general la solicitud en estudio no puede ser objeto de patente pues incumple las normas mínimas de presentación, como es la claridad, concisión, soporte, unidad de invención y no patentabilidad contraviniendo la Decisión 486”*.

Con respecto a novedad y nivel inventivo el opositor afirma que: *“la materia reclamada ya había sido incluida en el estado de la técnica y prueba de ello son los siguientes documentos publicados antes de la fecha de presentación de la solicitud en estudio:*

- o La Publicación Americana US2007/0298116A1, titulada **“Amorphous, spray-dried powders having a reduced moisture content and a high long term stability”** (...) con fecha 2007-12-27. Esta publicación objeta la novedad de la solicitud en trámite ya que describe polvos amorfos secados por pulverización que contienen una sustancia activa farmacéutica y un agente formador de matriz, preferiblemente un polímero, azúcar o alcohol de azúcar en una cantidad de aprox. 20% – 60 % (p/p) y los polvos tienen un contenido de humedad que es menor que 1,2 % (p/p), preferiblemente menor que 1 % (p/p), también revela formulaciones en polvo que comprenden, e.g. 70/25/5 hulgG1/manitol/isoleucina formada por secado por pulverización de soluciones que comprenden 1750mg de glicoproteína (16.05mL de c=109mg/ml), 625mg de manitol y 125mg de isoleucina, que corresponden a una relación másica de 5:1. 8:0.36, en donde 5:1,8 entran dentro del alcance de las reivindicaciones, también, la solución comprende tampón de histidina/glicina:
- o La Patente americana US6284282 B1, titulada **“Method of spray freeze drying proteins for pharmaceutical administration”** (...), con fecha 2001-09-04. Esta publicación enseña un proceso con secado por pulverización que implica la atomización y calentamiento de una solución que comprende 3,5 mg de IgG. 1mg de mannitol en 1.0 mL de tampón de citrato 2mM y
- o La patente americana US6019968A, titulada **“Dispersible antibody compositions and methods for their preparation and use”** (...), con fecha 2000-02-01.

Por último, el opositor concluye que: *“En resumen, las características técnicas esenciales de la solicitud corresponden con las mismas determinadas por los documento del estado de la técnica analizados, motivo por el cual no puede atribuirse novedad al método para fabricar un polvo farmacéutico formulado descrito, adicionalmente, al no presentar un efecto sorprendente resultante de dichas características estructurales, las reivindicaciones dependientes no aportan un carácter novedoso o inventivo a lo solicitado. En consecuencia, rogamos se analicen los argumentos expuestos con el rigor y detenimiento habituales y que en consecuencia se decrete, además de la negación de la solicitud en comento, el archivo del expediente que la contiene”*.



Oficio N° 15041 de 27 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0005920

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 16 de diciembre de 2015, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad. Sin embargo, consultadas las fuentes de información con las que se cuenta hasta la fecha, no se encontraron documentos que anticipen el objeto de la solicitud tal y como se encuentra reivindicado.

6. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto a las reivindicaciones

El solicitante argumenta que *“me permito resaltar que el Capítulo Reivindicatorio de la presente solicitud ha sido modificado de la siguiente manera: se eliminan las reivindicaciones 2 a 5, 7, 15 a 18, 20, 27, 29, 30, 32, 35 y 37; en las nuevas reivindicaciones 1 y 9 se adicionan las expresiones con al menos 50mg/ml de una proteína de fusión Fc receptor y en donde polvo comprende partículas que tienen un diámetro menor que 10 µm; se adiciona la expresión seleccionado del grupo que consiste de manitol, isoleucina, prolina y combinaciones de los mismos en el subíndice i) del ítem a) en las nuevas reivindicaciones 1 y 9 (...) respecto al término aplicar calor, respetuosamente difiero de la opinión de la Examinadora puesto que la sección 2.6.5.1 de la Guía para Examen de Solicitud de Patente de Invención y Modelo de Utilidad (en adelante la Guía de la SIC) establece que el significado y alcance de las palabras de las reivindicaciones deber ser el que normalmente se les da en el área técnica de la solicitud, y tiene que ser claro para la persona medianamente versada en la materia con las sola lectura de las reivindicaciones”*.

Al respecto, este Despacho manifiesta que de acuerdo al capítulo reivindicatorio modificado radicado N° NC2018/0005920 del 03 de julio de 2020, al solicitante le asiste la razón y se han subsanado la mayoría de las objeciones de claridad y concisión, sin embargo, las reivindicaciones 1, 6, 9, 14, 17 y 18 aún carecen de claridad y concisión como se ha mencionado en el ítem 3.2 del presente Examen.

El solicitante afirma que *“en cuanto al término menor que, respetuosamente difiero de la opinión de la Examinadora, debido a que el inventor tiene derecho de reclamar protección para la totalidad del concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste. En este caso, el término “menor que” en las nuevas reivindicaciones 1, 9 y 17 indica que es inferior a otra cosa en cantidad, en el presente caso dicho término se refiere a que la relación molar, una velocidad de agregación, un diámetro tienen como límite máximo 300 moles, 5% por mes^{1/2}, 10 µm, respectivamente. Por ende, una persona medianamente versada en la materia se encuentra en plena capacidad de comprender con claridad el alcance de dicho término y, por consiguiente, de la materia reclamada en la invención, pues notaría que éste se encuentra dentro de la materia divulgada en el Capítulo Descriptivo y sería capaz de reproducir la materia reclamada sin acudir a experimentación adicional excesiva. Por todo lo anterior, considero superada la objeción al respecto.”*

Al respecto, este Despacho manifiesta que a pesar de lo que afirma el solicitante, el capítulo reivindicatorio modificado radicado N° NC2018/0005920 del 03 de julio de 2020, aún presenta falencias en cuanto a concisión ya que la utilización del término *“menor que”*



Oficio N° 15041 de 27 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0005920

no permite caracterizar de manera correcta el objeto reivindicado y conlleva a una interpretación subjetiva del lector. Por lo tanto, se mantiene el requerimiento.

Argumentos respecto a Novedad y nivel inventivo

El solicitante asegura que *“El documento D1 no menciona que el polvo farmacéutico formulado tiene una velocidad de agregación menor que 5% por mes¹/₂ lo cual es una característica esencial de la presente invención. Por lo tanto, cualquier persona medianamente versada en la materia entendería que a pesar de que D1 divulga un polvo amorfo, dicho documento en ninguna parte menciona las características esenciales de la presente invención, en particular la proteína reclamada o el porcentaje de humedad”,* también sostiene que *“Por lo tanto, es perfectamente claro que D1 no enseña o sugiere el polvo farmacéutico formulado y mucho menos las características esenciales reclamadas por la presente invención.”*

Con respecto al documento D2 el solicitante afirma que *“Ahora bien, D2 se encuentra dirigido a un proceso de secado por asperción comercialmente viable para el almacenamiento biológico a granel y una opción para fabricar anticuerpos mAbs de alta concentración. Sin embargo, y de manera similar que D1, D2 no se encuentra dirigido a un método para fabricar un polvo farmacéutico formulado con al menos 50 mg/ml de una proteína de fusión Fc receptor, mientras que estas características corresponde al objetivo de la presente invención”,* así mismo también sostiene que *“...D2 no menciona una etapa de atomizar una solución acuosa y mucho menos que dicha solución comprende un estabilizante térmico seleccionado del grupo que consiste de manitol, isoleucina, prolina y combinaciones de los mismos, y una proteína de fusión Fc receptor con una relación de masa de o entre 1:5 a 2:5. Por el contrario, D2 menciona formulaciones que contienen anticuerpos monoclonales mAb y trehalosa.”*

Por último, el solicitante concluye que *“(…) como se resalta en Artículo 18 de la Decisión 486, las invenciones deberían considerarse como inventivas cuando la materia reclamada no puede ser derivada del arte previo. Por lo tanto, es claro que la presente invención es inventiva a la luz del arte previo citado, pues siguiendo las enseñanzas de D1 y D2, la persona medianamente versada en la materia no obtendría la materia reclamada, ni podría esperar que ésta presentase las propiedades que en efecto reviste.”*

Al respecto, este Despacho manifiesta que de acuerdo al capítulo reivindicatorio modificado radicado N° NC2018/0005920 del 03 de julio de 2020, al solicitante le asiste la razón.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presenta un nuevo capítulo reivindicatorio deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única y la Dirección de Nuevas Creaciones seguirá el procedimiento descrito en el numeral 1.2.2.5.1.



Oficio N° **15041** de **27 de noviembre de 2020**

Ref. Expediente N° NC2018/0005920

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 15041 de 27 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0005920

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2018/0005920		1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2016/067280		16 de diciembre de 2016							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación		
16/12/2015				X					
Solicitante									
REGENERON PHARMACEUTICALS INC.									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 - 22
Palabras clave utilizadas	Spray dry, powder, thermal stabilizer, Fusion protein, mannitol, histidine, isoleucine, proline, nonionic surfactant, biodegradable polymer, secondary drying.
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: A61K 9/16, A61K 38/17, A61K 9/50
	CPC:

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)					
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado ⁽²⁾
ISA	US 2007298116	27/12/2007	-	-	A
	US 6284282	04/09/2001	-	-	A
	US 6019968	01/02/2000	-	-	A
EPO	WO 2009009775	15/01/2009	-	-	A
	CN103520706	22/01/2014	-	-	A
	US 8173599	08/05/2012	-	-	A
	EP 0913178	06/05/1999	-	-	A
	EP 0805822	12/11/1997	-	-	A
Patbase	US 20100260853	14/10/2010	-	-	A
	US 6,309,671	30/10/2001	-	-	A
	WO1995031479	23/11/1995	-	-	A
Google	Gikanga, B.	23/02/2015	-	-	A
	Schüle, S.	19/02/2008	-	-	A
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.			Gikanga, B., Turok, R., Hui, A., Bowen, M., Stauch, O. B., & Maa, Y. F. (2015). Manufacturing of High-Concentration Monoclonal Antibody Formulations via Spray Drying—the Road to Manufacturing Scale. <i>PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology</i> , 69(1), 59-73. Recuperado de https://journal.pda.org/content/69/1/59.long		

Oficio N° 15041 de 27 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0005920

O	Schüle, S., Schulz-Fademrecht, T., Garidel, P., Bechtold-Peters, K., & Frieß, W. (2008). Stabilization of IgG1 in spray-dried powders for inhalation. <i>European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics</i> , 69(3), 793-807. Recuperado de https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0939641108000489
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx .	
(2) Categorías de documentos citados	
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada. “T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.	
Fecha del reporte de búsqueda: 24/09/2020	
Examinador: Diana Patricia Rey Padilla	