

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 39752

Ref. Expediente N° NC2018/0013689

Por la cual se deniega una Patente de Invención

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 26 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 18 de diciembre de 2018, con el N° NC2018/0013689, por CELLTRION INC., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “FORMULACIÓN FARMACÉUTICA LÍQUIDA ESTABLE”, que corresponde a la solicitud internacional PCT/KR2017/006855 del 28 de junio de 2017.

SEGUNDO: Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 849 el 18 de enero de 2019 habiéndose presentado oposición por parte de LABORATORIOS LEGRAND S.A.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 1031, notificado el 02 de febrero de 2021, se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

CUARTO: Que el solicitante mediante escrito radicado bajo el N° NC2018/0013689 el 25 de marzo de 2021, respondió oportunamente el requerimiento formulado y mediante radicado bajo N° NC2021/0003802 el 25 de marzo de 2021 presentó las reivindicaciones 1 a 18 que reemplazan las originalmente presentadas, atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo. Se acepta este último capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

QUINTO: Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina *“Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial.”*

SEXTO: Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 18 incluidas en el radicado bajo el N° NC2018/0013689 el 25 de marzo de 2021, no cumplen el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

6.1 Objeto de la invención

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar una formulación farmacéutica líquida que pueda superar los problemas de las formulaciones farmacéuticas líquidas convencionales que se han descrito anteriormente que contenga un anticuerpo, en particular infliximab, como un inhibidor de TNF- α (pág. 3, primer párrafo).

Resolución N° 39752

Ref. Expediente N° NC2018/0013689

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona una formulación farmacéutica líquida estable de acuerdo con una realización de la presente invención contiene: (A) un anticuerpo o su fragmento de unión a antígeno; (B) un tensioactivo; (C) un azúcar o su derivado; y (D) un tampón (pág. 3, “solución técnica”).

6.2 Análisis de las Oposiciones

Argumentaciones de LABORATORIOS LEGRAND S.A.

El Opositor señala, que la presente solicitud no cumple con los requisitos de claridad y concisión y además que tampoco cumple los requisitos de patentabilidad y puntualmente presenta los siguientes documentos que según él anticiparían las características técnicas esenciales de la invención. Señala lo siguiente, frente a cada documento:

- WO2015177057 (26/11/2015): Según el Opositor, este documento enseña composiciones farmacéuticas de anticuerpos idénticas a las reivindicadas, esto es una formulación líquida de adalimumab o algún biosimilar, los cuales incluyen anticuerpos de ratón anti-TNFα, un surfactante (polisorbato 80), un azúcar o derivado de azúcar (trehalosa) y un tampón (agente buffer de acetato), tal como se observa en sus reivindicaciones 1, 10, 13 y 15. El Opositor manifiesta que la formulación reivindicada coincide en cada uno de sus componentes con la fórmula general empleada en la solicitud en trámite, e incluso con los componentes presentados en reivindicaciones dependientes tales como: adalimumab en las reivindicaciones 2 y 3, polisorbato de la reivindicación 9, 10 y 11, trehalosa de las reivindicaciones 12, 13 y 14 y el tampón de acetato de la reivindicación 16.
- Las publicaciones científicas de NCBI con PDB: 4G3Y_L titulada “Chain L, Infliximab Fab L” con fecha 2013-08-07 y la publicación científica de NCBI con PDB: 4G3Y_H titulada “Chain H, Infliximab Fab H” con fecha 2013-08-07: El Opositor señala, frente a tales publicaciones, que allí se enseñan las secuencias reivindicadas con la cadena correspondiente del anticuerpo Infliximab y que es claro que las reivindicaciones dependientes no comprenden materia distinta a la reivindicada y conocida a partir de las reivindicaciones 1 a 3 puesto que emplear el número de la secuencia SEQ ID NO: 1 – 10 es otra forma de definir al anticuerpo Infliximab ya conocido; por tanto, no aporta características novedosas a la materia reclamada.

El Opositor concluye que la presente solicitud carece de nivel inventivo y por tanto no cumpliría con el Art. 18 de la decisión 486 de 2000.

Respuesta del solicitante a los argumentos de LABORATORIOS LEGRAND S.A.

El solicitante no presentó respuesta a los argumentos mencionados por el Opositor.

Respuesta de la Oficina

Vistos los argumentos de la sociedad Opositora y el Solicitante, esta Oficina se permite señalar lo siguiente:

- Se realizó una revisión y análisis de cada uno de los documentos mencionados por el Opositor, a saber, WO2015177057 (26/11/2015), la publicación científica de NCBI con PDB: 4G3Y_L titulada “Chain L, Infliximab Fab L” con fecha 2013-08-07 y la publicación científica de NCBI con PDB: 4G3Y_H titulada “Chain H, Infliximab Fab H” con fecha 2013-08-07 y se considera que todos los documentos hacen parte del mismo campo técnico de la presente invención, por lo que se



Resolución N° 39752

Ref. Expediente N° NC2018/0013689

considera necesario analizar cuál de ellos podría afectar los requisitos de patentabilidad.

- Una vez analizadas las características técnicas esenciales de la invención, frente a cada documento, se considera que el documento WO2015177057, es el estado del arte más cercano puesto que revela casi todas las características técnicas esenciales reivindicadas en la presente solicitud y por tanto se toma dicho documento como un documento relevante para el examen de patentabilidad, como se verá más adelante.

6.3. Determinación del estado de la técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 30 de junio de 2016, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Estado de la técnica			
Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2015177057	“LIQUID PHARMACEUTICAL COMPOSITION”	26 de noviembre de 2015
D2	US2006018903	“TNF ALPHA-BINDING POLYPEPTIDE COMPOSITIONS AND METHODS”	26 de enero de 2006

El documento D1¹ divulga una formulación líquida de adalimumab o algún biosimilar tal como infliximab, los cuales incluyen anticuerpos de ratón anti-TNFa, un surfactante (polisorbato 80), un azúcar o derivado de azúcar (trealosa) y un tampón (agente buffer de acetato) (reivindicaciones 1, 6, 10, 13 y 15).

El documento D2² divulga composiciones polipeptídicas que se unen al factor alfa de necrosis tumoral humano (TNF alfa), tales como anticuerpos, fragmentos de anticuerpos y similares, y a métodos para fabricar las composiciones de polipéptidos tal como infliximab (párr. [0002] y [0012]).

6.4. Examen de Patentabilidad (Art. 14 D486)

Nivel inventivo (Art18 D486)

Según lo dispuesto en el artículo 18 de la Decisión 486: “Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”.

En el presente caso, la formulación farmacéutica reclamada en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 está referida a: *“Una formulación farmacéutica líquida estable, que contiene: (A) infliximab; (B) un tensioactivo que comprende éster de ácido graso de sorbitán polioxietilenado, éter alquílico de*

¹<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/050774704/publication/WO2015177057A1?q=pn%3DWO2015177057>

²https://lp.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=es_LP&FT=D&date=20060126&CC=US&NR=2006018903A1&KC=A1



Resolución N° 39752

Ref. Expediente N° NC2018/0013689

polioxietileno, éter alquilfenílico de polioxietileno, copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno, dodecil sulfato sódico, o una mezcla de dos o más de ellos; (C) un azúcar o su derivado; en donde el azúcar o su derivado (C) comprende sorbitol, manitol, trehalosa, sacarosa o una mezcla de dos o más de ellos, y (D) un tampón que comprende acetato o histidina” (Radicado No. NC2018/0013689 el 25 de marzo de 2021).

La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 1, y las reveladas en los documentos D1 y D2 que representan el estado de la técnica:

Tabla 1. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:		
Características esenciales	D1	D2
Una formulación farmacéutica líquida estable que contiene:	Composición farmacéutica líquida (reivindicación 1)	Composición líquida (párr. [0056])
(A) infliximab	Adalimumab ejemplificado y menciona infliximab (reivindicación 1 y párr. [0033])	Infliximab (párr. [0017] y [0024])
(B) un tensioactivo que comprende éster de ácido graso de sorbitán polioxietilenado, éter alquílico de polioxietileno, éter alquilfenílico de polioxietileno, copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno, dodecil sulfato sódico, o una mezcla de dos o más de ellos	Polisorbato 80 (reivindicación 6)	No menciona
(C) un azúcar o su derivado; en donde el azúcar o su derivado (C) comprende sorbitol, manitol, trehalosa, sacarosa o una mezcla de dos o más de ellos	Azúcar seleccionado de trehalosa, manitol, sacarosa, maltosa, lactosa, xilitol, arabitól, eritritol, lactitol, maltitol e inositol (reivindicación 1)	No menciona
(D) un tampón que comprende acetato o histidina	Buffer acetato (reivindicación 1)	No menciona

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, porque divulga una composición farmacéutica líquida (reivindicación 1) que comprende adalimumab o infliximab (reivindicación 1 y párr. [0033]), polisorbato 80 (reivindicación 6), azúcar seleccionado de trehalosa, manitol, sacarosa, maltosa, lactosa, xilitol, arabitól, eritritol, lactitol, maltitol e inositol (reivindicación 1) y buffer acetato (reivindicación 1).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y lo revelado en el documento D1, consiste en que las composiciones de la presente invención se dirigen específicamente a infliximab, mientras que las composiciones del estado del arte ejemplifican adalimumab y mencionan la posibilidad de que el anticuerpo sea infliximab.

El efecto que logra esta diferencia es que se proveen composiciones estables con alto contenido de anticuerpo.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo modificar las composiciones que comprenden anticuerpos del documento D1, para proveer composiciones líquidas estables?

Resolución N° 39752

Ref. Expediente N° NC2018/0013689

Sin embargo, el documento D2 ya realizaba plenas sugerencias para llegar a la presente invención, en dicha anterioridad se sugiere la presencia de composiciones farmacéuticas que contienen un anticuerpo tal como infliximab (párr. [0002], [0012], [0017], [0024] y [0056]).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia al observar las enseñanzas relacionadas con el anticuerpo infliximab del documento D2, habría podido adicionarlo en las formulaciones del documento D1, y así llegar al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Dado que las reivindicaciones 2 a 18 no contemplan características que hagan inventiva la solicitud, se considera que tampoco cumplen el requisito de nivel inventivo.

6.5. Respuesta a los argumentos del solicitante

El solicitante manifiesta en el radicado No. NC2018/0013689 el 25 de marzo de 2021, que la presente solicitud sí cumple el requisito de nivel inventivo y presenta los siguientes argumentos a favor de la misma:

1) En primer lugar, frente al documento D1, el solicitante señala que el documento D1 se refiere a una formulación líquida que contiene el anticuerpo adalimumab. Específicamente, D1 divulga una formulación farmacéutica líquida que comprende adalimumab o un biosimilar del mismo, un agente/sistema tampón de acetato y un azúcar estabilizante. Señala además, que esta anterioridad sólo divulga y ejemplifica específicamente una formulación que contiene adalimumab, entre otros anticuerpos TNF- α , mientras que no revelan ni describen una formulación dirigida a otros anticuerpos que se unen al TNF- α tal como adalimumab y que por tanto se están reclamando anticuerpos totalmente diferentes entre lo reivindicado (infliximab) y lo mencionado en el estado del arte (adalimumab).

2) Señalan el solicitante, frente al documento D2, que este documento D2 se refiere a una composición polipeptídica que se une al factor alfa de necrosis tumoral humano (TNF- α), y al método de preparación de la misma y que divulga una secuencia de aminoácidos de infliximab, pero no divulga ninguna información sobre una formulación líquida capaz de estabilizar el infliximab. También menciona que el documento D2 no divulga una formulación farmacéutica que comprenda infliximab.

3) Posteriormente, el solicitante presenta unas pruebas de estabilidad en las formulaciones que comprenden adalimumab o infliximab y señala que las formulaciones que tienen la misma composición pueden tener propiedades completamente diferentes dependiendo del tipo de anticuerpo que comprendan. En particular, la formulación de la presente invención mostró propiedades superiores cuando contenía infliximab en lugar de adalimumab. Luego, señala que el Anexo 2 (Wang et al., International Journal of Pharmaceutics 185 (1999) 129–188), valida el enfoque actual de los expertos en la materia en el campo técnico de la formulación de proteínas y respalda el argumento de que para una patente de invención relativa a una formulación de proteínas que comprende un anticuerpo u otras proteínas, es difícil predecir qué tipo de efecto puede tener e indica que diversos excipientes, tales como azúcar, poliol, aminoácido, amina, sal, polímero y agente tensioactivo, pueden utilizarse como estabilizadores para las formulaciones líquidas de proteínas. Luego, a partir de la información del Anexo 3 (Challener, "Excipient Selection for Protein Stabilization" Pharmaceutical Technology APIS, EXCIPIENTS, & MANUFACTURING 2015, s35-s39), señala que es ampliamente aceptado y compartido por los expertos en la materia que el nivel de estabilización (efecto) difiere dependiendo del tipo de proteína (anticuerpo) utilizada. También indica que El Anexo 4 (US2009-0208492), divulga que el comportamiento y la eficacia de los anticuerpos en una formulación pueden diferir entre sí

Resolución N° **39752**

Ref. Expediente N° NC2018/0013689

debido a características diferentes, tales como el pl y la solubilidad para concluir frente a este último documento que es difícil preparar formulaciones debido a las diferentes características de los anticuerpos. Una vez más, el solicitante señala, tendiendo como referencia el Anexos 5 a 7, que dicha anterioridad describe que hay requisitos únicos para la estabilidad que proceden de las diferencias en las secuencias de aminoácidos de los anticuerpos que determinan la especificidad de antígeno. El solicitante concluye, que es difícil y no es obvio diseñar una formulación óptima tomando en consideración los diferentes tipos de anticuerpo y por consiguiente, no es obvio sustituir adalimumab por infliximab, tal y como se ha hecho en la presente invención.

Frente a tales argumentos, esta Superintendencia se permite aclarar, respectivamente, lo siguiente:

1) En primer lugar, en relación con el documento más cercano D1, se reitera, una vez más, que el documento D1 es el documento más relevante a la hora de la evaluación del requisito de nivel inventivo, dado que sus enseñanzas conllevan al mismo problema técnico objetivo de la presente solicitud, pues como claramente allí se menciona, las composiciones reveladas están dirigidas a encontrar alternativas terapéuticas como lo son los inhibidores de TNF- α . Ahora bien, en el documento D1 se está haciendo un reconocimiento de los problemas que pueden tener las composiciones que comprenden un anticuerpo y por ello se considera que abordar este tipo de problemas, relacionados con la estabilización de composiciones que comprendan anticuerpos inhibidores de TNF- α no es algo desconocido o poco estudiado, sino por el contrario, se realiza de manera rutinaria en este campo de la biotecnología (D1: ver párr. [0005-0008]). Si bien las composiciones ejemplificadas del documento D1 no están específicamente tomando como anticuerpo el infliximab, contrario a lo señalado por el solicitante, el documento D1 está proponiendo distintos anticuerpos y entre ellos específicamente se menciona como una de las alternativas el infliximab, por lo que sí hay sugerencia al menos primaria de emplear dicho anticuerpo inhibidor de TNF- α .

2) Ahora bien, frente al documento D2, tampoco es cierto lo que señala el solicitante, puesto que dicha anterioridad sí está mencionando a lo largo de todo el cuerpo del capítulo descriptivo la posibilidad de que el anticuerpo sea específicamente el infliximab. Cualquier persona medianamente versada en la materia es capaz de reconocer que el documento D2 sí realiza plenas sugerencias para complementar las enseñanzas del documento D1 y así poder llegar a las formulaciones reclamadas en la presente solicitud.

3) Ahora bien, frente a las anterioridades y pruebas señaladas por el solicitante, se reitera una vez más, que tales problemas de estabilización de anticuerpos no son problemas técnicos nuevos en la materia o poco abordados, porque como se observa en el documento D1, son comúnmente estudiados y el caso de la presente solicitud es uno de ellos, en donde se formula el anticuerpo con algunos excipientes específicos que también son conocidos ampliamente en el estado del arte y que su propuesta con el principio activo no está en sí resolviendo un problema técnico distinto a lo ya tratado en la materia. Nótese la similitud de excipientes entre el documento D1 y los propuestos en la presente solicitud, que no constituyeron un efecto técnico, superior o sorprendente puesto que son comúnmente usados con este fin. A partir de lo revelado en los documentos D1 y D2 se habría podido llegar a la materia de la presente solicitud como parte del trabajo que cualquier formulador realiza en el momento de obtener formulaciones alternativas a las conocidas en el estado del arte, pero esto de por sí no les otorga nivel inventivo. Los anexos y anterioridades inclusive se pueden considerar complemento de lo mencionado en el documento D1 y a partir de toda esa información



Resolución N° 39752

Ref. Expediente N° NC2018/0013689

se pueden obtener y proponer formulaciones alternativas. Dado que las formulaciones que comprenden infliximab de la presente solicitud se derivan de manera obvia del estado del arte, se considera que carecen de nivel inventivo.

SÉPTIMO: Que de acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2018/0013689 el 25 de marzo de 2021 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, se modifica el título de la invención el cual quedará de la siguiente manera: “FORMULACIÓN FARMACÉUTICA LÍQUIDA ESTABLE, QUE CONTIENE UN ANTICUERPO O SU FRAGMENTO DE UNIÓN A ANTÍGENO; UN TENSIOACTIVO; UN AZÚCAR O SU DERIVADO; Y UN TAMPÓN QUE COMPRENDE ACETATO O HISTIDINA”.

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

RESUELVE

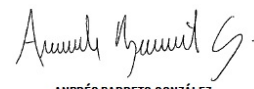
ARTÍCULO PRIMERO: Declarar fundada la oposición presentada por LABORATORIOS LEGRAND S.A. de acuerdo con las razones expuestas en la parte considerativa de la presente Resolución.

ARTÍCULO SEGUNDO: Denegar la patente de invención a la creación titulada “FORMULACIÓN FARMACÉUTICA LÍQUIDA ESTABLE, QUE CONTIENE UN ANTICUERPO O SU FRAGMENTO DE UNIÓN A ANTÍGENO; UN TENSIOACTIVO; UN AZÚCAR O SU DERIVADO; Y UN TAMPÓN QUE COMPRENDE ACETATO O HISTIDINA”.

ARTÍCULO TERCERO: Notificar el contenido de la presente resolución a CELLTRION INC., y en calidad de Opositor a LABORATORIOS LEGRAND S.A., advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 28 de junio de 2021



ANDRÉS BARRETO GONZÁLEZ
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Firmado digitalmente
por: ANDRÉS
BERNARDO BARRETO
GONZÁLEZ
Fecha: 2021.06.28
17:01:19 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.