

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 24902

Ref. Expediente N° NC2018/0005920

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 conferidas en el numeral 31
del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

Que mediante Resolución N° 45999 del 23 de julio de 2021, la Superintendencia de Industria y Comercio concedió patente de invención a la creación denominada: “MÉTODOS Y COMPOSICIONES PARA FABRICAR MICROPARTÍCULAS ESTABLES DE PROTEÍNAS DE FUSION DE RECEPTOR FC TRAP VEGF”, con fundamento en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, al estimar que la invención en estudio cumplió con los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial establecidos en la normatividad citada.

Que mediante escrito radicado en esta Entidad el 09 de septiembre de 2021 con el N° NC2021/0011853, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, la sociedad opositora Laboratorios Legrand S.A., interpuso recurso de reposición contra la citada Resolución con fundamento en los argumentos que a continuación se exponen:

Razones de inconformidad y petición.

La sociedad recurrente solicita reponer íntegramente la Resolución N° 45999 del 23 de julio de 2021 y en su reemplazo emitir otra que con fundamento en los argumentos expuestos, declare fundada la oposición y niegue el privilegio de patente.

La sociedad recurrente asegura que: “(...) *las composiciones y métodos para fabricar un polvo farmacéutico de una proteína de fusión de receptor Fc trap VEGF, no cumplen con los requisitos de patentabilidad*”.

Argumentos frente a la caracterización del método reivindicado.

En relación con la decisión administrativa de otorgar el privilegio de patente, la sociedad recurrente asegura lo siguiente: “(...) *en opinión de ese Despacho el método para fabricar un polvo farmacéutico de una proteína de fusión de receptor Fc trap VEGF y un polvo farmacéutico de una proteína de fusión de receptor Fc trap VEGF demuestran superioridad en cuanto a velocidades de agregación, tamaños de partícula y humedad del polvo resultante, ventajas, que como he mencionado y reitero en el presente escrito se aceptan en las reivindicaciones como si se tratara de las características estructurales y no de los efectos asociados erróneamente a las características expresadas de forma general*”.

Asimismo, la sociedad recurrente argumenta que: “(...) *La proteína de fusión de receptor Fc, la cual, únicamente se encuentra identificada de esta forma amplia y ambigua, sin*

Página 1 de 14



Ref. Expediente N° NC2018/0005920

tener en cuenta el tipo de proteína, su secuencia, su longitud, o su conformación espacial. Criterios todos fundamentales a la hora de reproducir un desarrollo biotecnológico y con la esperanza de lograr resultados similares entre sí. Adicionalmente se presume que todas las proteínas de fusión que se unan a VEGF trap, serán iguales, lo cual es un error, ya que pequeñas variaciones en la secuencia, o en la configuración espacial, aunque mantengan la unión a dicho antígeno, pueden ocasionar inestabilidad en la solución o polvo resultante, por lo que no es posible extrapolar cualquier proteína de fusión y menos bajo un criterio funcional de unión al antígeno, como si se tratara de una característica estructural”.

Acerca de los parámetros índice de humedad y agregación.

La sociedad recurrente sostiene que: “(...) dichos resultados reivindicados solo son comparables entre sí ya que obedecen al ajuste necesario para llevar a cabo un tipo de producto, y no porque sean el efecto deseado, ya que los documentos anteriores presentan mejores índices de humedad y agregación, por lo que dichos efectos solo obedecen a efectos alternativos a los ya alcanzados mediante los mismos procedimientos descritos y otros aún más eficaces como el secado al vacío. Esto sin embargo, será discutido más adelante en el análisis de la evaluación realizada”.

Del resultado del estudio de novedad y de nivel inventivo.

La sociedad recurrente afirma que: “(...) el Examinador no solo omite la evaluación correcta de novedad y nivel inventivo, sino que atribuye a la solicitud un efecto inexistente gracias a características técnicas que no son esenciales en la solicitud, solo por considerarlas diferentes al lo [sic] divulgado por los documentos y por el hecho de ser efectos técnicos ventajosos, solo por haber sido nombrados así por el solicitante en las mismas reivindicaciones”.

Objeciones relativas a la claridad de la invención y al alcance de la protección entregada.

La sociedad recurrente asegura que: “Las reivindicaciones mencionan expresión(es) generales las cuales no se encuentran definidas técnicamente y por ende no permiten su comparación con el estado de la técnica.

Tal es el caso de la proteína de fusión de receptor Fc, la cual únicamente se encuentra identificada de esta forma amplia y ambigua, sin tener en cuenta el tipo de proteína, su secuencia, su longitud, o su conformación espacial. Criterios todos fundamentales a la hora de reproducir un desarrollo biotecnológico y con la esperanza de lograr resultados similares entre sí. Adicionalmente se presume que todas las proteínas de fusión que se unan a VEGF trap, serán iguales, lo cual es un error, ya que pequeñas variaciones en la secuencia o en la configuración espacial, aunque mantengan la unión a dicho antígeno, pueden ocasionar inestabilidad en la solución o polvo resultante, por lo que no es posible extrapolar cualquier proteína de fusión y menos bajo un criterio funcional de unión al antígeno, como si se tratara de una característica [sic] estructural”.

En relación con el cumplimiento del requisito de claridad de la materia incluida en las reivindicaciones dependientes, la sociedad recurrente sostiene que: “(...) las reivindicaciones 2 a 7 concedidas que caracterizan un método por los compuestos o componentes de formulación que se pretende obtener, es importante observar que en

Ref. Expediente N° NC2018/0005920

muchos casos se refiere a disclaimers, cuando en este caso es perfectamente posible caracterizar el método por sus pasos y no por los componentes que no se le agregan o por las propiedades no presentes en los componentes de la solución”.

A continuación, la sociedad recurrente señala que: “(...) las reivindicaciones 10 a 15 revelan un grupo de estabilizantes térmicos que comprende (i) manitol y (ii) isoleucina o prolina y un amortiguador seleccionado de fosfato, histidina y acetato, caracterizado únicamente por las cantidades de los componentes mencionados anteriormente, las cuales no permiten definir de forma clara y concisa el estabilizante térmico”.

Frente a la materia de las reivindicaciones 17 a 22, la sociedad recurrente sostiene que: “(...) reclaman un polvo farmacéutico que incluye los excipientes que normalmente se utilizan en la elaboración de productos farmacéuticos, reivindicando la cantidad de agua que debe tener, y la velocidad de agregación con un diámetro [sic] de partículas [sic] menor de 10mm, lo que evidentemente son resultados a alcanzar y no características técnicas estructurales, haciendo que el polvo farmacéutico sea además un concepto inventivo diferente ya que el polvo se encuentra desligado del método de secado, y en donde el unico [sic] concepto inventivo que los une son los resultados obtenidos en cada caso”.

La sociedad recurrente afirma que: “(...) Dado que las proteínas de fusión reivindicadas no contemplan la definición técnica de la estructura de aminoácidos o si quiera la mención del nombre de sus componentes, la estructura de dichas proteínas puede incluir estructuras de proteínas o de péptidos incluidos en anticuerpos comunes en el comercio, como es el caso de los anticuerpos anti-VEGF Ranibiumab, Bevacizumab o las proteínas de fusión aflibercept. Dado que la definición no es clara y no se identifica siquiera la secuencia [sic] de dicha proteína de fusión, la posibilidad de unión a VEGF es una característica funcional muy amplia que permitiría una cantidad de proteínas indeterminada. Adicionalmente, al no especificarse un producto como tal, la extrapolación permitiría que cualquier proteína de fusión sin importar su naturaleza fuera susceptible de aplicación al método reivindicado, por lo que la característica de unión no sería una característica a tener en cuenta para el análisis de patentabilidad”.

Objeciones relativas al cumplimiento de los requisitos previstos en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000.

Frente a las enseñanzas del documento US2007298116.

Frente a los documentos citados en la oposición, la sociedad recurrente asegura que: “(...) si bien los documentos US2007298116 y US6019968 no establecen exactamente que el polvo comprende una proteína de fusión de receptor trap VEGF, US2007298116 si menciona en el párrafo [0070] que los péptidos o proteínas adecuados en dicho desarrollo se consideran anticuerpos de diversas clases, proteínas y antígenos como VEGF, por lo que cualquier técnico medio versado en la materia podría identificar de forma obvia que una proteína de fusión de receptor trap VEGF cumple los mismos principios adecuados demostrados por dicho documento y por ende sería obvio derivarlos según el documento US2007298116, teniendo en cuenta además que tal caracterización funcional de proteína de fusión, provee las mismas características indicadas por la anterioridad al no mencionar una estructura específica en lo revelado”.

Ref. Expediente N° NC2018/0005920

Además, la sociedad recurrente sostiene que: *“(...) no es cierto que dicho documento no divulgue como excipiente el monolaureato de polioxietilen sorbitan, ya que el párrafo [0057] del documento US2007298116 establece que los polvos incluidos en su invención pueden contener adicionalmente surfactantes como el Tween 20, el cual es el nombre comercial de monolaureato de polioxietilen sorbitan, e incluso lo menciona preferiblemente en la concentración de 0.01 - 0.1% p/p que incluye tanto el componente como las concentraciones en las cuales se adiciona dicho excipiente en la formulación por lo que tal componente era anticipado por dicho documento”.*

Frente a las enseñanzas del documento US6284282.

A continuación la sociedad opositora se refiere a las enseñanzas del documento US6284282 y al respecto señala que: *“(...) los péptidos y proteínas podían ser formulados en polvos secos dispersables, mientras que en el caso de anticuerpos más complejos la formulación es más sujeta a degradación, por lo que reviste de una mayor complejidad. Tal argumento, da por sentado que el tipo de proteína de fusión que se divulga en la solicitud, y que es conocido comercialmente como aflibercept, según la reivindicación 9 concedida, es susceptible de ser incorporado en el método reivindicado sin necesidad de habilidades inventivas. Por tal razón, la solicitud y en especial las reivindicaciones 1 a 8 no cumplen con el requisito de nivel inventivo”.*

Frente a las enseñanzas del documento US6019968.

La sociedad recurrente afirma que: *“(...) el uso de Tweens como excipientes útiles para su invención, por lo que dicho documento también anticipa de forma general la selección de monolaureato de polioxietilen sorbitan. (ver líneas 63 - 66, columna 8)”.*

En cuanto al análisis de las etapas del método, la sociedad recurrente asegura que: *“Nos permitimos diferir de tal análisis, ya que en este caso, el documento claramente expresa una modalidad particular de su desarrollo en el cual es posible realizar un secado de spray o un secado al vacío con dichas características, teniendo en cuenta que el secado de spray se lleva a cabo a temperaturas de entrada de 105 a 135°C y temperaturas de salida no superiores a 70 o 60°C, rangos que incluyen el procedimiento divulgado por la reivindicación 1 concedida como se observa en el párrafo [0022] de la anterioridad”.*

Argumentos en relación con las características del método.

A continuación, la sociedad recurrente asegura que: *“El examen pareciera estarse realizando sobre la anterioridad y no sobre la solicitud, ya que la característica erróneamente aceptada por la Resolución 45999: ‘no se somete a secado adicional’; no elimina el hecho de que las características esenciales de la solicitud ya han sido divulgadas en forma general, y que dado que las reivindicaciones concedidas también han sido planteadas de forma general, su aplicación extrapolable da como resultado que la materia sea perfectamente derivable del estado de la técnica citado. Es decir, dicha característica es opcional en la anterioridad, y no afecta las características compartidas por ambos documentos”.*

Asimismo, la sociedad recurrente hace referencia a la característica b) del método y al respecto asegura lo siguiente: *“En cuanto a la característica (b) de aplicar calor con el fin de que el polvo farmacéutico resultante tenga un contenido de humedad de 3% a 6%, como ya se observó, obedece a un resultado a alcanzar y debería definirse mediante la*

Resolución N° 24902

Ref. Expediente N° NC2018/0005920

cantidad de calor, el tiempo, el procedimiento necesario para llegar a tal resultado o cualquier otra característica estructural que permitiera su definición, lo cual no ocurre. A pesar de ello, también se encuentra anticipado por el documento ya que el párrafo [0156] indica que el ejemplo 4 en método de secado el contenido de humedad disminuyó de 7,0% hasta 0,7% siendo posibles los valores de humedad de 3% a 6% en caso de ser necesarios para el versado en la materia, sin que esto implique habilidades inventivas sobre lo divulgado por US2007298116”.

Por último, la sociedad recurrente sostiene que: “(...) La citada Resolución 45999 falla al concluir que las reivindicaciones son nuevas e inventivas, adjudicándole a características no esenciales efectos técnicos que son adicionalmente [sic] criterios de ajuste, y que no superan los efectos de secado y agregación divulgados previamente tanto por US2007298116 como por US6284282”.

Que mediante radicado bajo el N° NC2021/0011819 del 08 de septiembre de 2021, la sociedad Regeneron Pharmaceuticals Inc., presentó una solicitud divisional para que sea considerada dentro de la presente actuación administrativa.

Que para resolver el recurso interpuesto, de conformidad con el artículo 80 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo, se atenderán “(...) todas las peticiones que hayan sido oportunamente planteadas y las que surjan con motivo del recurso”.

Objeto de la invención.

La Oficina encuentra que el problema planteado por la presente solicitud responde a la necesidad de estabilizar un polvo farmacéutico que comprende una proteína de fusión de receptor Fc trap VEGF. Es importante resaltar que el último pliego reivindicatorio allegado y aceptado por esta Oficina, corresponde al presentado con el radicado bajo el N° NC2018/0005920 del 23 de junio de 2021 y está conformado por un total de veintidós (22) reivindicaciones comprendidas en las categorías de procedimiento y producto.

La invención hace referencia a métodos para formular proteínas estables por un periodo prolongado que comprende las etapas de atomizar una solución acuosa a base de un estabilizante térmico y de monolaurato de polioxietilensorbitán y de aplicar calor a dicha solución acuosa atomizada para formar dicho polvo farmacéutico formulado, en donde el calor es aplicado mediante secado por aspersión, de manera que el polvo farmacéutico formulado resultante tiene un contenido de humedad de 3 a 6%.

El polvo formulado presenta una velocidad de agregación menor que 5% por mes y presenta un tamaño de partícula que presenta un diámetro menor que 10µm, y en donde la proteína de fusión de receptor Fc es una proteína VEGF-trap, en particular, Aflibercept.

Antecedentes administrativos.

El caso bajo revisión corresponde a una solicitud tramitada con el radicado bajo el N° NC2018/0005920 del 08 de junio del 2018, requerida en dos oportunidades durante la etapa de examen de patentabilidad en virtud del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, mediante los Oficios N°3612 notificado el 02 de abril de 2020 y N°15041 notificado el 30 de noviembre de 2020.

Resolución N° 24902

Ref. Expediente N° NC2018/0005920

En el primer requerimiento de fondo comunicado mediante el Oficio N° 3612, la Oficina se pronunció sobre la patentabilidad del capítulo reivindicatorio allegado el 08 de junio de 2018, el cual está conformado por treinta y ocho (38) reivindicaciones, se presentaron objeciones al capítulo reivindicatorio por carecer de claridad al incluir expresiones imprecisas y falta de concisión. Por otro lado, la Oficina encontró que la materia reclamada en la reivindicación 28 carecía de novedad en virtud de las enseñanzas del documento US20070298116 – D1, citado en el escrito de Oposición por Laboratorios Legrand S.A., y la materia caracterizada en las reivindicaciones 1, 14 y 27 que se derivan de forma evidente a partir de las enseñanzas de los documentos D1 y Gikanga B. *et al.* (2015) - D2 -.

En respuesta a las objeciones formuladas por la Oficina frente a los aspectos relativos a la claridad de la invención, la sociedad solicitante presentó un capítulo reivindicatorio modificado, conformado por veinte dos (22) reivindicaciones comprendidas en las categorías de producto y procedimiento. Revisada la respuesta, la Oficina consideró pertinente requerir el pago de la tasa por modificación al pliego reivindicatorio mediante el Oficio N° 9499 notificado el 05 de agosto de 2020 y a continuación, formular un segundo requerimiento de fondo, comunicado en el Oficio N° 15041, en el cual se indicó que la materia reclamada presentaba falta de concisión y que en el estado de la técnica no se encontraron documentos que anticiparan la materia tal y como fue modificada durante la actuación administrativa, teniendo en cuenta que la fecha de prioridad reivindicada corresponde al 16 de diciembre de 2015, documento US62/268,259.

En la respuesta al requerimiento allegada el 26 de febrero de 2021, la sociedad recurrente presentó argumentos para dar claridad a las expresiones utilizadas para caracterizar la materia y aporta un nuevo capítulo reivindicatorio acompañado por la tasa por modificación.

Posteriormente, la sociedad solicitante radicó una nueva modificación al pliego reivindicatorio el 23 de junio de 2021, acompañada de la tasa por modificación, por lo que la Oficina consideró superados todos los impedimentos para la concesión del derecho y mediante Resolución N° 45999 del 23 de julio de 2021, otorgó el privilegio de patente solicitado para las reivindicaciones 1 a 22 incluidas en el último pliego reivindicatorio allegado, por cumplir con los requisitos señalados por el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000.

Normativa aplicable.

El artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 establece los requisitos que se deben cumplir para que se reconozca la patentabilidad de una invención, así:

“Artículo 14.- 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.”

Razones de inconformidad.

Según la sociedad opositora recurrente, la materia protegida no cumple con los requisitos de patentabilidad legalmente previstos en la Decisión 486 de 2000. Verificados los antecedentes administrativos, esta Oficina se aparta de la opinión expuesta por la sociedad opositora Laboratorios Legrand S.A., al considerar que tanto el método para

Ref. Expediente N° NC2018/0005920

fabricar el polvo farmacéutico como el producto resultante, polvo farmacéutico formulado que comprende entre el 60 al 97% p/p de una proteína de fusión de receptor Fc, como por ej: Aflibercept, son novedosos e inventivos a la luz del estado de la técnica disponible a la fecha de prioridad reivindicada por la solicitud, como se demostrará a continuación.

Argumentos frente a la caracterización del método reivindicado.

En relación con la caracterización de la materia reivindicada, esta Oficina considera pertinente señalar que, en el pliego reivindicatorio allegado el 23 de junio de 2021 se presentan las etapas del método, según se define en las reivindicaciones 1 a 8, a saber:

- a. Atomizar una solución acuosa;
- b. Aplicar calor a la solución acuosa atomizada para formar el polvo farmacéutico.

Así las cosas, los demás elementos señalados por la sociedad solicitante, como es el caso de la composición de la solución acuosa atomizada que comprende los siguientes excipientes: i. un estabilizante térmico seleccionado entre: manitol, isoleucina y prolina o sus combinaciones, más una proteína de fusión de receptor Fc, en una relación de masa de entre:1:5 a 2:5, y ii. 0,03 a 0,1% p/v de monolaurato de polioxietilensorbitán (polisorbato 20); en donde la atomización se produce por secado por aspersión de la solución acuosa a una temperatura de entrada entre 100 a 130°C y una temperatura de salida no superior a 55°C, ilustran las características esenciales y los parámetros fisicoquímicos determinantes para la estabilidad del polvo farmacéutico obtenido, que entre otros elementos, involucra una macromolécula de por sí con alto riesgo de presentar inestabilidad química y física.

Asimismo, se precisan las condiciones del secado, en donde el calor es aplicado a la solución acuosa atomizada mediante aspersión, hasta que el polvo alcance un contenido de humedad entre el 3 al 6%.

A continuación, la sociedad solicitante señala que el polvo obtenido por el procedimiento reivindicado no se somete a secado adicional y además, presenta los siguientes parámetros:

- Una velocidad de agregación menor que 5% mes;
- Un diámetro de partícula menor que 10µm.

En este orden de ideas, el ámbito de la reivindicación de procedimiento se encuentra claramente delimitado en función de las etapas que involucra y la introducción de otros elementos relativos a los parámetros farmacotécnicos del producto se admiten, en la medida en que el alcance de la invención también involucra reivindicaciones de producto desde la reivindicación 17 hasta la número 22. Específicamente, la inclusión de características del estabilizante y el mono laurato de polioxietilensorbitán como parte del método reclamado, se acepta, en el entendido que se circunscribe a las condiciones de las etapas del método que se define y que dichas características se relacionan directamente con las condiciones de atomización y de aplicación de calor y con el método de fabricación del polvo farmacéutico.

En consecuencia, esta Oficina se aparta de la opinión de la recurrente cuando asegura que en las reivindicaciones se admiten ventajas como si se tratara de características estructurales. En contraste, el diámetro de partícula, la velocidad de agregación y el

Ref. Expediente N° NC2018/0005920

porcentaje de humedad que presentan las partículas, corresponden a parámetros alcanzados con el procedimiento de fabricación.

De los parámetros índice de humedad y agregación.

La sociedad recurrente asegura que la humedad del sólido y su velocidad de agregación son resultados que obedecen al ajuste para obtener un tipo de producto. Al respecto esta Oficina considera conveniente aclarar que en el presente caso no se formula una molécula de origen sintético sino biológico que presenta alta probabilidad de degradación química y física, como consecuencia de las operaciones que se llevan a cabo para su formulación.

En este orden de ideas, introducir los parámetros que se consiguen con el procedimiento, no pueden catalogarse como en la forma de efectos técnicos, tampoco se traducen en la aplicación de procedimientos alternativos, porque como se indicó en la Resolución impugnada, la novedad y el mérito inventivo en el presente caso estriba en la dificultad que reviste aplicar una técnica de secado por calor sobre una solución que comprende una molécula como Aflibercept y no se trata del ajuste necesario frente a cualquier tipo de formulación farmacéutica.

En el presente caso, la Oficina reconoció el derecho exclusivo al procedimiento y al producto, teniendo en cuenta las características esenciales anotadas anteriormente y no sólo a los parámetros del producto como erróneamente lo manifiesta la sociedad recurrente.

Del resultado del estudio de novedad y de nivel inventivo.

En relación con el argumento que expone la sociedad recurrente según el cual, la Oficina omitió realizar una evaluación correcta de la novedad y el nivel inventivo, admitiendo elementos que no resultan esenciales para la solicitud, se reitera que la introducción de los parámetros relativos al producto fueron aceptados en la medida que en el presente caso existe una relación directa de causalidad entre las características esenciales del proceso y los parámetros farmacotécnicos que se alcanzan en relación con el procesamiento del polvo que comprende una proteína de fusión de receptor Fc, como Aflibercept.

Objeciones relativas a la claridad de la Invención.

En relación con la caracterización de la invención y los aspectos relativos a la claridad de la invención la sociedad recurrente asegura que las reivindicaciones contienen expresiones generales que no se encuentran definidas técnicamente y hacen hincapié en la caracterización del principio activo formulado. Al respecto, esta Oficina advierte que se admitió la caracterización del principio activo en la forma de proteína de fusión de receptor Fc, teniendo en cuenta que la invención aborda un procedimiento de preparación de micropartículas que comprende un ingrediente activo con estructura proteica como es el caso de Aflibercept que corresponde a una proteína (VEGF-trap) con actividad terapéutica [Párr. 00095], lo anterior teniendo en cuenta que dentro de las modalidades particulares de la invención descritas en el ejemplo 2 [Párr. 000142] y más concretamente a [Párr. 000113 en adelante] hacen referencia a las pruebas de estabilidad e integridad de la proteína Aflibercept. Así se plantea y aparece consignado dentro del ámbito de las

Resolución N° 24902

Ref. Expediente N° NC2018/0005920

reivindicaciones independientes 1 y 9 del pliego reivindicatorio protegido mediante la Resolución ahora impugnada.

En consecuencia, no le asiste razón a la sociedad recurrente cuando asegura que la Superintendencia asumió que todos los principios activos con estructura de proteína VEGF trap se comportarán igual bajo el procedimiento descrito, comoquiera que bajo el ámbito de la reivindicación 9 queda establecido que se trata de la proteína Aflibercept y que la divulgación de la mejor manera conocida para llevar a cabo el procedimiento reivindicado está consignado en el Ejemplo 2, el cual circunscribe la invención a la evaluación de la estabilidad térmica y a la determinación de la integridad física y química de la macromolécula Aflibercept (Tablas 5 y 6, Párr. [000144] en Págs. 68 y 69 de la descripción).

A continuación, la sociedad recurrente sostiene que a lo largo de las reivindicaciones dependientes 2 a 7, se caracteriza la materia a partir de *disclaimers*. Esta forma de reivindicar (admitida por el sistema de patentes) se aplica en el presente caso para contemplar las distintas modalidades del procedimiento, en particular, en lo que se refiere a la presencia de un agente amortiguador en la reivindicación 6: amortiguador seleccionado entre fosfato, histidina y acetato en concentración de 0,5 a 10mM, o a su ausencia, en el caso de la reivindicación 5. Asimismo, en el caso del estabilizante térmico que se define en sentido positivo en la reivindicación 4 a partir de la combinación de: (i) manitol y de un segundo excipiente elegido entre: (ii) isoleucina o prolina.

En relación con las características del estabilizante térmico, esta Oficina se aparta de la opinión de la sociedad recurrente, comoquiera que a lo largo de las reivindicaciones 11 a 14 se indica el nombre común del ingrediente y la proporción utilizada dentro del procedimiento de preparación del polvo.

Frente a las reivindicaciones de producto, de los números 17 a la 22, esta Oficina coincide con el argumento de la sociedad recurrente cuando señala que se trata de los excipientes farmacéuticos normalmente utilizados para la preparación de sólidos farmacéuticos. No existe sustento en relación con la fabricación de polvos farmacéuticos para cualquier proteína de fusión de receptor Fc. Los ejemplos concretos que ilustran el alcance de la invención se refieren solo a la producción de un polvo farmacéutico obtenido por secado por aspersión de la proteína de fusión VEGF-trap Aflibercept.

En consecuencia, en razón a las disposiciones normativas previstas en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000, esta Oficina encuentra que los argumentos expuestos por la sociedad recurrente resultan procedentes en la medida en que no existe sustento para el alcance general que precisa la reivindicación 17. Además, es cierto que al definir el ingrediente en función de su capacidad para reconocer el receptor VEGF y en la forma de una proteína de fusión que combina elementos que se vinculan a componentes extracelulares del receptor VEGF 1 y 2 fusionados a una porción de la región Fc de una IgG, no se define el principio activo por su denominación común, como sí ocurre en la reivindicación 9 de procedimiento. Adicionalmente, es cierto que bajo esta definición caben otro tipo de moléculas que se incluirían dentro de la definición de proteínas de fusión como es el caso de Conbercept y a pesar de que bajo el sistema de patentes el solicitante puede reclamar un concepto inventivo general, también lo es que la materia reivindicada debe encontrarse suficientemente divulgada y sustentada, para que una persona versada en la materia pueda reproducirla.

Ref. Expediente N° NC2018/0005920

Objeciones relativas al cumplimiento de los requisitos previstos en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000.

Esta Oficina verificó todos los argumentos y anterioridades citadas por la sociedad Opositora como sigue:

Frente a las enseñanzas del documento US2007298116.

En relación con los documentos citados durante la actuación administrativa por la sociedad Opositora Laboratorios Legrand S.A., esta Oficina encuentra lo siguiente:

El documento US2007298116 divulga la técnica de secado por aspersión para obtener un polvo amorfo (Reivindicación 1, Pág. 17) elaborado a partir de agentes formadores de matriz, dentro de los que se encuentra el poliol manitol (Reivindicación 11) y excipientes adicionales como aminoácidos: isoleucina, péptidos y tensioactivos y/o sales (Reivindicación 21, Pág. 18), en donde la sustancia activa formulada corresponde a un macromolécula de origen biológico tal es el caso de un factor de crecimiento o un anticuerpo (Reivindicaciones 27 y 30). Teniendo en cuenta lo anterior, si bien el documento pertenece al campo técnico general de la invención, no es específico frente a la formulación de polvos que contengan proteínas de fusión y menos de tipo VEGF-trap.

En ninguna parte de la divulgación de este documento se hace referencia alguna a ingredientes activos como Aflibercept, de manera que no puede ser considerado divulgación calificada para objetar la novedad o el nivel inventivo como ocurrió en el Oficio N° 3612 notificado el 02 de abril de 2020. Es del caso señalar que un anticuerpo difiere en sus características estructurales de una proteína de fusión, de manera que el argumento de la sociedad recurrente no resulta procedente.

En cuanto al hecho de que el documento US2007298116 divulgue la aplicación de un tensioactivo no iónico como polisorbato 20 – monolaureato de polioxietilensorbitán – como agente emulsificante que mejora la estabilidad del polvo farmacéutico, esta Oficina advierte que no lo hace de manera concreta para la formulación de matrices descritas a partir de los párrafos [0079 a 0084], sino en sentido general y la referencia a polisorbato 20 aparece dentro de una lista de selección que contempla los tensioactivos Tween 20, 40, 60, 80, Brij 35, Pluronic F88 y Pluronic F 127, en una concentración que oscila entre 0,01 a 0,1% (v/v) (Párr. [0057]). En consecuencia, esta Oficina se aparta de la opinión de la sociedad recurrente en cuanto que se trata de una divulgación calificada para objetar el mérito inventivo de la materia reivindicada.

Es cierto que dentro del estado de la técnica general se encuentran algunas referencias sobre manufactura de productos farmacéuticos que comprenden agentes biológicos obtenidos por la técnica de secado por atomización – *Spray drying*–; sin embargo, en el documento D1 no se encuentran enseñanzas específicas frente a la formulación de un polvo para reconstituir que comprenda Aflibercept, elaborado a partir de matrices de micropartículas que comprenden manitol y mezclas de aminoácidos como isoleucina o prolina, eventualmente un regulador y aspersión de polisorbato 20.

Frente a las enseñanzas del documento US6284282.

A continuación, la sociedad recurrente se refiere a las enseñanzas del documento US6284282 y al respecto asegura que el documento divulga péptidos y proteínas formuladas como polvos secos para reconstituir – redispersar – y además, hace

Ref. Expediente N° NC2018/0005920

referencia a los problemas que enfrenta el preformulador farmacéutico en relación con la degradación física y química del principio activo. Frente a su argumento esta Oficina considera pertinente poner de presente que el documento US6284282 divulga procedimientos de secado en frío de polvos farmacéuticos, mediante atomización, de hecho, contrasta la técnica convencional de spray drying con spray dried freezing en el caso del anticuerpo monoclonal humanizado anti-IgE (Ejemplo 1, columna 15). Si bien es cierto que esta técnica permite obtener micropartículas que presentan un tamaño entre 6 a 8µm (Resumen, Columna 2), esta información se aparta de los elementos esenciales que definen la invención, en tanto la solicitud precisa que el secado por aspersión requiere una corriente de entrada a una temperatura de entre 100 a 130°C y de salida no superior a 55°C.

Por otra parte, verificada la divulgación del documento citado por la sociedad Opositora, esta Oficina advierte que no hace referencia a la formulación de polvos de grado farmacéutico que comprendan una proteína de fusión tipo VEGF-trap, como por ejemplo Aflibercept, razón por la cual, tampoco se puede considerar una referencia válida para afectar la patentabilidad de la invención.

Frente a las enseñanzas del documento US6019968.

En cuanto tiene que ver con las enseñanzas del documento US6019968, citado por la sociedad Opositora en su escrito radicado bajo el N° NC2018/0009839 del 18 de septiembre de 2018 y reiterado en el memorial del recurso, esta Oficina encuentra que hace referencia a composiciones dispersables que comprenden anticuerpos. Si bien es cierto que el anticuerpo es una macromolécula de origen biológico, su estructura difiere de la que presenta una proteína de fusión como la que se formula bajo el procedimiento protegido. En los ejemplos específicos del documento se formulan: anticuerpos IgG en una forma farmacéutica sólida – polvo seco –, en combinación con tensioactivos y un regulador citrato, para administración por vía pulmonar (Ejemplo 6, Columna 14); o bien, anticuerpos IgA en la forma de una solución dializada que se seca por atomización y comprende 10% de citrato (Ejemplo 8, Columna 15).

Así, aun cuando el documento presente las referencias a los excipientes con los cuales es posible plantear un diseño de formulación para anticuerpos IgA, IgE, IgG, IgD e IgM en términos generales y, contemple dentro de la lista de excipientes, la adición de aminoácidos, alditoles, polímeros, reguladores del pH y tensioactivos tipo Tween (Columna 8, líneas 14 a 67), el documento resulta silencioso frente a la posibilidad de formular proteínas de fusión y al procedimiento de secado por atomización, bajo las condiciones y parámetros señalados en el último pliego reivindicatorio evaluado por la Oficina.

En cuanto al argumento de la sociedad recurrente, según el cual, el documento hace referencia a la temperatura de la corriente de entrada y salida, esta oficina advierte que el documento enseña lo siguiente (Columna 12):

Temperature of the solution	4–6° C.
Inlet temperature	98–105° C.
Feed rate	5.0 ml/min.
Outlet temperature	64–67° C.
Atomizer pressure	40 psi
Cyclone coolant temperature	30° C.

Ref. Expediente N° NC2018/0005920

Si bien es cierto que dicha información plantea un panorama en cuanto a los parámetros relevantes de cara a llevar a cabo el procedimiento de secado del polvo, dicha información no es particular ni concreta frente a la posibilidad de formular una proteína de fusión tipo VEGF- trap, de manera que el documento citado no puede ser considerado arte previo cercano a la invención.

De la revisión de estos documentos se confirma que todas las anterioridades trasladadas por la sociedad recurrente en el presente trámite se refieren a divulgaciones inespecíficas que no anticipan el método reclamado en la reivindicación 1 o 9 concedidas. Aun cuando estos documentos divulgan formulaciones en polvo seco o métodos de producción de estas, no existe sugerencia alguna en ninguno de los documentos sobre la especificidad requerida para definir un método de fabricación de un polvo farmacéutico formulado con 50 mg/ml de una proteína trap VEGF y demás condiciones de secado por aspersión, relación de masa y humedad, entre otros, tal como se reclama en las reivindicaciones de método concedidas.

Argumentos en relación con las características del método.

Esta Superintendencia se aparta de la opinión de la sociedad recurrente cuando asegura que “(...) *el examen pareciera estarse realizando sobre la anterioridad y no sobre la solicitud*”. En contraste, pone de presente que para evaluar la patentabilidad de la invención en vista de las enseñanzas de los antecedentes citados por la sociedad Opositora, tuvo que verificar si la información allí publicada resultaba calificada frente a las características esenciales de la invención, la conclusión a la que llegó es que los tres documentos citados resultan insuficientes para anticipar y derivar la invención.

Tampoco es cierto que la totalidad de las reivindicaciones se hubiesen planteado en sentido general. En lo que tiene que ver con las reivindicaciones de procedimiento esta Oficina advierte que tanto la reivindicación independiente 1 como la 9 hacen referencia particular y concreta a un principio activo que dista del que aparece formulado en los antecedentes citados por la sociedad Opositora.

Esta Oficina no considera procedente el argumento de la sociedad recurrente en cuanto a que se puede extrapolar la aplicación del método entre principios activos como anticuerpos y macromoléculas como proteínas de fusión, sin que exista una referencia clara en el estado de la técnica que así lo acredite.

En cuanto al porcentaje de humedad del polvo farmacéutico, esta Oficina se aparta de la postura de la sociedad Opositora en cuanto a que se trata de un resultado que se pretende alcanzar con el procedimiento, en contraste, considera que corresponde a un parámetro del polvo farmacéutico que resulta determinante para garantizar su estabilidad química y física, de manera que no se trata de un elemento menor en materia de preformulación farmacéutica. Como se indicó previamente, el documento US2007298116 hace referencia exclusivamente a anticuerpos y es silencioso frente a la posibilidad de formular proteínas de fusión.

De esta manera y luego de la revisión de los documentos citados por la sociedad recurrente, se puede concluir que de las opciones posibles divulgadas en el arte previo para el diseño de un método como el que se reclama no es posible derivar el objeto de la reivindicación 1 o 9 y que es cierto que no existe sugerencia clara o explícita de alguna

Resolución N° 24902

Ref. Expediente N° NC2018/0005920

modalidad particular que comprendiera las condiciones del método de fabricación específico para fabricar un polvo farmacéutico de una proteína de fusión trap VEGF.

Por último, la sociedad recurrente sostiene que: “(...) la citada Resolución 45999 falla al concluir que las reivindicaciones son nuevas e inventivas, adjudicándole a características no esenciales efectos técnicos que son adicionalmente [sic] criterios de ajuste, y que no superan los efectos de secado y agregación divulgados previamente tanto por US2007298116 como por US6284282”.

Al respecto esta Oficina reitera que sus argumentos resultan insuficientes para objetar la patentabilidad de la materia.

Sobre la revisión del estado de la técnica y en específico de aquel citado por la sociedad recurrente, vale la pena destacar que esta Oficina no pasó por alto ninguno de los documentos citados durante el procedimiento de oposición y que, por el contrario, de su revisión se estimó que por sus vacíos en cuanto a la divulgación de las etapas y condiciones específicas de un método para fabricar un polvo farmacéutico de una proteína de fusión trap VEGF no debían considerarse como arte previo más cercano o relevante.

Aun así, esta Oficina encuentra procedentes las objeciones presentadas por la sociedad opositora en relación con el **sustento de las reivindicaciones relativas al producto**, las cuales, se plantean en sentido general y pasan por alto que la mejor manera conocida para llevar a cabo la elaboración del polvo farmacéutico se circunscribe al principio activo Aflibercept y a las especificaciones correspondientes contenidas en las reivindicaciones 1 y 9.

En consecuencia, encuentra esta Oficina pertinente revocar la decisión y en su lugar, remitir el trámite a la Dirección de Nuevas Creaciones con el propósito de que se evalúen todos los requisitos de patentabilidad en relación con las reivindicaciones de producto, tal y como fueron planteadas en la última modificación allegada a trámite, considerando que en el estado de la técnica eventualmente se encuentran antecedentes que podrían llegar a afectar la patentabilidad de esta materia¹.

Presentación de una solicitud divisional.

En cuanto a la presentación de una solicitud divisional mediante radicado bajo el N° NC2021/0011819 del 08 de septiembre de 2021, es del caso señalar que se tramitará de forma independiente bajo el procedimiento señalado por la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio.

Con fundamento en las anteriores consideraciones,

¹ Ver por ejemplo: WO2007124090 y WO2013050780.

Resolución N° 24902

Ref. Expediente N° NC2018/0005920

RESUELVE

ARTÍCULO 1: Revocar la Resolución N° 45999 del 23 de julio de 2021, por medio de la cual se otorgó patente de invención a la creación titulada: “MÉTODOS Y COMPOSICIONES PARA FABRICAR MICROPARTÍCULAS ESTABLES DE PROTEÍNAS DE FUSION DE RECEPTOR FC TRAP VEGF”, de acuerdo con las razones anteriormente expuestas.

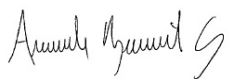
ARTÍCULO 2: Enviar el expediente a la Dirección de Nuevas Creaciones, para que se disponga lo relacionado con la práctica del examen de patentabilidad previsto en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina y hacer el correspondiente traslado al solicitante.

ARTÍCULO 3: Notificar el contenido de la presente Resolución a la sociedad solicitante Regeneron Pharmaceuticals Inc., y a la sociedad opositora Laboratorios Legrand S.A., advirtiéndoles que contra ella no procede recurso alguno.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los 29 de abril de 2022

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



ANDRÉS BARRETO GONZÁLEZ
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Firmado digitalmente
por: ANDRÉS
BERNARDO BARRETO
GONZÁLEZ
Fecha: 2022.05.09
09:01:37 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.