

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 13790 de 31 de agosto de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0005343

Señores

PROBIOMED S.A. DE C.V.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “FORMULACIÓN FARMACÉUTICA ESTABLE DE UNA PROTEÍNA DE FUSIÓN”

NUMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/IB2018/058555

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 31 de octubre de 2018.

PRIORIDAD: 31/10/2017, MX (MÉXICO), MX/a/2017/013995

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

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 26 de enero de 2021 bajo el número NC2021/0000843, y teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, esta oficina acepta las modificaciones presentadas por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de formulaciones líquidas nuevas que contengan Etanercept como principio activo en alta concentración, que reduzca la propensión a la formación de impurezas y con estabilidad incrementada, mientras se mantenga su identidad fisicoquímica y potencia biológica para administración parenteral.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea formulaciones líquidas para Etanercept, una proteína de fusión recombinante TNFR:Fc dirigida contra el TNF α en alta concentración (20 a 100 mg/ml), en presencia de una solución amortiguadora de pH de histidina o succinato de 10 a 50 mM, que mantienen un pH en el intervalo de 5.8 a 6.8, adicionadas con 0.05 a 0.5% de polisorbato, 0 a 2% de sacarosa o trehalosa, y manitol utilizado como tonificante (1 a 7% o cbp 250 a 350 mOsm/Kg).

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 26 de enero de 2021 bajo el número NC2021/0000843.

4. De la solicitud de patente

4.1. Título

De conformidad con el literal d) del artículo 27 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, el nombre de la invención de que se trata deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la



Oficio N° 13790 de 31 de agosto de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0005343

materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

El título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones, dado que no especifica cuál es la proteína de fusión, ni los componentes esenciales de la composición, por lo cual se sugiere el siguiente título: "FORMULACIÓN FARMACÉUTICA LÍQUIDA ESTABLE DE ETANERCEPT, UN BUFFER DE HISTIDINA O SUCCINATO, POLISORBATO 80 Y MANITOL".

4.2. Reivindicaciones

Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. (...)"

Esta oficina informa que, la reivindicación 1 no es clara, concisa, ni está debidamente sustentada, dado que con los componentes "proteína de fusión", "agente surfactante", "agente tonificante", se abarca un indeterminado número de compuestos y composiciones que no se encuentran soportados en la solicitud, comoquiera que esta solo ilustra composiciones que contienen la proteína de fusión Etanercept, el agente surfactante polisorbato 80 y el agente tonificante manitol. Se sugiere restringir a una razonable generalización de alternativas, que tengan el debido soporte en la descripción.

Esta oficina informa que, en las reivindicaciones 1 a 5 y 8, la expresión: "preferentemente" y "adicionalmente puede contener" precediendo una característica no es limitativo, porque hace opcional la característica y no limita el alcance de la reivindicación, en el presente caso, no se limita la proteína de fusión, el agente surfactante y el agente tonificante. Se sugiere retirar dicha expresión, e incluir las características opcionales o preferentes en una reivindicación dependiente.

Esta oficina informa que, la reivindicación 1 no es concisa ni está debidamente sustentada, puesto que las concentraciones de la proteína de fusión (20 a 100 mg/ml), de la solución amortiguadora (10 a 50 mM) y del agente surfactante (0.05 a 0.5%), comprenden un número muy extenso de alternativas que no están soportadas o ilustradas en la solicitud, por cuanto solo se evidencian concentraciones de etanercept de 50 mg/ml, concentraciones de 10 a 30 mM de solución amortiguadora y de 0.05 a 0.15 % de polisorbato 80. Se sugiere restringir a una razonable generalización de concentraciones y compuestos, que tengan el debido soporte en la descripción.

Esta oficina informa que, la reivindicación 1 no es clara porque menciona que la composición comprende sacarosa o trehalosa a una concentración del 0%, sin embargo, a dicha concentración no se incluirían tales componentes. Se sugiere aclarar.

Esta oficina informa que, la reivindicación 6 se refiere a la siguiente frase "*caracterizada porque manitol es adicionado para obtener una osmolalidad de 250 a 350 mOsm/kg*", el cual es un resultado a alcanzar y no define a la composición, puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta en la solicitud, sino todas las alternativas presentes o futuras que permitan llegar a ese resultado. Se sugiere reemplazar por las



Oficio N° 13790 de 31 de agosto de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0005343

características técnicas esenciales, estructurales o funcionales, que contribuyen a la obtención de ese efecto.

En consecuencia, es necesario que allegue las aclaraciones o modificaciones correspondientes para dar cumplimiento a lo establecido en el citado artículo.

4.3. Descripción

Revisado el capítulo descriptivo de la solicitud, este no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla, incumpliendo de esta forma lo establecido en el artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, dado que en los ejemplos ilustrativos no se especifica cuál es la composición cualicuantitativa de todas las formulaciones preparadas (T1-T6) (H1-H6) (S1-S9), (Tabla. 1), (H1-H13) (S1-S13) (Tabla. 3). Contrario a ello, las formulaciones se agrupan en función de la solución amortiguadora con un rango o intervalo de concentraciones de sacarosa o trehalosa, de manitol, de polisorbato 80 y de pH, en consecuencia, no es posible identificar qué componentes y qué concentraciones son incluidas en cada una de las formulaciones (T1-T6) (H1-H6) (S1-S9), (Tabla. 1), (H1-H13) (S1-S13) (Tabla. 3), ni tampoco, cuál de las formulaciones enumeradas presentan los valores de pureza, Tm y potencia biológica referidos. Además, dichos valores también se presentan dentro de un intervalo, en donde el límite superior del % de agregación, sobrepasa incluso la agregación de la formulación comercial, y en donde el límite inferior de temperatura Tm también podría ser inferior al de la formulación comercial, por lo tanto, no es claro cuáles son las composiciones cualicuantitativas, ni cuál es su valor específico en los valores del % de agregados, Tm (°C) o velocidad de agregación. Se sugiere aclarar.

De conformidad con lo establecido por el artículo 28 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina y con ocasión a la solicitud en estudio se encuentra que, la descripción no es clara porque presenta errores de redacción en las expresiones: “aumentar el tiempo en el las moléculas terapéuticas” (pág. 5, lín. 10), “mientras que mantiene” (pág. 26, lín. 13). Se sugiere corregir.

4.4. Dibujos

De conformidad con lo establecido por el artículo 28 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, los dibujos contienen rótulos incompletos del polisorbato y poloxámero en la Figura 2, y del succinato en la Figura 3.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 31 de octubre de 2017, 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:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO2012165917	“Stable liquid formulation of etanercept”	06 de diciembre de 2012
D2	WO2013164837	“Pharmaceutical formulations of TNF-alpha antibodies”	07 de noviembre de 2013

Página 3 de 8

Oficio N° 13790 de 31 de agosto de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0005343

D1¹ divulga una formulación líquida estable de etanercept (proteína de fusión Crecombinantes p75 sTNFR:Fc) que comprende uno o más estabilizadores seleccionados del grupo que consiste en metionina, lisina, histidina y sus sales farmacéuticamente aceptables en una cantidad suficiente para reducir la formación de subproductos de etanercept durante el almacenamiento (Resumen).

D2² divulga formulaciones mejoradas de proteínas, y el uso de ciertos excipientes que son útiles para la estabilización de preparaciones de anticuerpos. Dichas formulaciones previenen la formación de agregados o fragmentos o modificaciones de proteína en solución (Resumen).

6. Examen de Patentabilidad

De acuerdo con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el cual se establecen los requisitos de patentabilidad objeto de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad.

6.1. Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2021/0000843 del 26 de enero de 2021) refiere a: *Una formulación farmacéutica líquida estable para una proteína de fusión recombinante TNFR:Fc caracterizada porque comprende (...)*”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
Una formulación farmacéutica líquida estable para una proteína de fusión recombinantes TNFR:Fc caracterizada porque comprende:	Una formulación líquida que comprende (pág. 4, párr. [22])(Reiv. 1)	Una formulación farmacéutica líquida que comprende (Reiv. 1)
a) Una proteína de fusión, preferentemente Etanercept 20 a 100 mg/ml	Etanercept 1 a 100 mg/ml (pág. 4, párr. [22]) (Reiv. 1, 4)	Una cantidad eficaz de una parte de un anticuerpo que se une a un antígeno dirigido a TNFa, tal como etanercept 1 a 100 mg/ml (Reiv. 1, 2, 5) (pág. 5, lín. 29)
b) Una solución amortiguadora de pH que se selecciona de histidina o succinato 10 a 50 mM	Un buffer seleccionado de succinato o histidina 0.1 a 100 mM (pág. 4, párr. [24]) (Reiv. 1, 4, 6. 7)	Un buffer seleccionado de histidina o succinato 1 a 100 mM (Reiv. 1, 9, 12)
c) Un agente surfactante, preferentemente polisorbato 80 0.05 a 0.5%	Surfactantes como polisorbato 80 0.1%	Surfactante como Polisorbato 80 0.01 a 1%

¹ <https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2012165917>

² <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/048901138/publication/WO2013164837A1?q=US10093728>

Oficio N° 13790 de 31 de agosto de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0005343

	(pág. 4, párr. [24]) (pág. 14, Tabla. 1)	(Reiv. 1, 23 a 26)
d) Un agente tonificante, preferentemente manitol 1 a 7%	Un agente isotónico, como manitol 1 a 1000 mM (0.0182 a 18.2%) (pág. 4, párr. [25]) (Reiv. 1, 4, 6. 9, 10)	Un agente tonificante 10 a 150 Mm (Reiv. 1, 23, 28)
Agua estéril	—	Agua estéril (pág. 6, lín. 28)
e) Puede contener sacarosa o trehalosa 0-2%	Sacarosa o trehalosa 2% (pág. 11, párr. [69]) (pág. 14, Tabla. 1)	Sacarosa o trehalosa (Reiv. 1, 17, 18)

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga una formulación líquida que comprende etanercept de 1 a 100 mg/ml (pág. 4, párr. [22]) (Reiv. 1, 4), un buffer seleccionado de histidina o succinato de 0.1 a 100 mM (pág. 4, párr. [24]) (Reiv. 1, 4, 6. 7), surfactantes como polisorbato 80 al 0.1% (pág. 4, párr. [24]) (pág. 14, Tabla. 1), un agente isotónico como el manitol del 0.0182 al 18.2% (pág. 4, párr. [25]) (Reiv. 1, 4, 6. 9, 10) y sacarosa o trehalosa al 2% (pág. 11, párr. [69]) (pág. 14, Tabla. 1) para reducir la formación de productos de etanercept durante el almacenamiento en solución, manteniendo su actividad durante un largo periodo de tiempo (pág. 3, párr. [13]).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y composición divulgada en D1, consiste en que la composición de la solicitud incluye agua estéril.

No hay evidencia de que el incluir específicamente agua estéril proporcione una composición con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que la solicitud solo demuestra valores de % de agregados, de temperaturas Tm, de perfiles electroforéticos y de velocidades de agregación de composiciones que comprenden 50 mg/ml etanercept, de 10 a 30 mM de succinato o histidina, y de 0.05 a 0.15 % de polisorbato 80, lo que no incluye a las múltiples opciones de proteínas de fusión recombinante TNFR:Fc, de agentes surfactantes y tonificantes reclamados. Además, tampoco es posible identificar algún tipo de mejora o efecto sorprendente, dado que no se especifica la composición cualicuantitativa de las formulaciones que presentan menor agregación y mayor temperatura Tm respecto a la formulación comercial, comoquiera que la descripción únicamente proporciona rangos de concentraciones de los componentes de la formulación, los cuales tras ser evaluados en las diferentes condiciones de estabilidad sobrepasan incluso los valores de agregación de la formulación comercial, con temperaturas inferiores de Tm, lo cual es indicativo de una menor estabilidad respecto a la formulación comercial de etanercept previamente divulgada.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la composición conocida en D1 para proporcionar otra formulación alternativa?

Sin embargo, el incluir agua estéril para obtener una composición, ya está divulgado en D2 que se refiere a formulaciones líquidas farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de una parte de un anticuerpo que se une a un antígeno dirigido a TNFa, tal como etanercept a concentraciones de 1 a 100 mg/ml (Reiv. 1, 2, 5) (pág. 5, lín. 29), un buffer

Oficio N° 13790 de 31 de agosto de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0005343

seleccionado de histidina o succinato de 1 a 100 mM(Reiv. 1, 9, 12), un surfactante como Polisorbato 80 de 0.01 a 1% (Reiv. 1, 23 a 26), un agente tonificante de 10 a 150 Mm (Reiv. 1, 23, 28) y agua estéril (pág. 6, lín. 28).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir agua estéril de D2 en la composición de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D2 menciona que las composiciones mantienen un valor de pH de 4 a 8 (pág. 4, lín. 2).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 8 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la composición de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

7. Conclusión

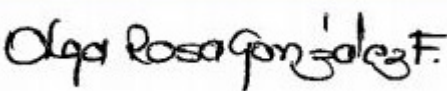
Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2012165917	1 a 8	Nivel inventivo
D2	WO2013164837	1 a 8	Nivel inventivo

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 el 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 de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

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.



OLGA ROSA GONZÁLEZ FONSECA
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES (E)

Oficio N° 13790 de 31 de agosto de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0005343

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2020/0005343		1°	x	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/IB2018/058555		31 de octubre de 2018							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación		
31/10/2017				x					
Solicitante									
PROBIOMED S.A. DE C.V.									
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 a 8
Palabras clave utilizadas	Pharmaceutical composition OR Pharmaceutical formulation Liquid recombinant fusion protein TNFR:Fc OR etanercept histidine OR succinate surfactant OR polysorbate Toning agent OR mannitol Sucrose OR trehalose
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: A61K 38/00, A61K 39/395, A61K 47/00, C07K 14/525, C07K 16/00, A61P 19/02
	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	WO2012165917	06/12/2012	1 a 8	(pág. 3, párr. [13]) (pág. 4, párr. [22], [24], [25]) (pág. 11, párr. [69]) (pág. 14, Tabla. 1)(Reiv. 1, 4, 6, 7, 9, 10)	Y
	WO2014011629	16/01/2014	-	-	A
	US2013101584	25/04/2013	-	-	A
	US2011318349	29/12/2011	-	-	A
Orbit Intelligence	WO2017026881	16/02/2017	-	-	A
	WO2016149139	22/09/2016	-	-	A
	WO2014/043103	20/03/2014	-	-	A
	WO2015/080513	04/06/2015	-	-	A
	WO2016102328	30/06/2016	-	-	A
	WO2013164837	07/11/2013	1 a 8	(pág. 4, lín. 4)(pág. 5, lín. 29) (pág. 6, lín. 28) (Reiv. 1, 2, 5, 9, 12, 17, 18, 23 a 26, 28)	Y
Espacenet	EP2869817	13/05/2015	-	-	A
	US2014186351	03/07/2014	-	-	A

Oficio N° 13790 de 31 de agosto de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0005343

	US2017151329	01/06/2017	-	-	A
	CN104740609	01/07/2015	-	-	A
	CA2970577A	30/06/2016	-	-	A
	US2014377264	25/12/2014	-	-	A
	US2016106844	21/04/2016	-	-	A
	US2015361169	17/12/2015	-	-	A
	US2016199489	14/07/2016	-	-	A
	EP1946776	23/07/2008	-	-	A
	WO2009015345	29/01/2009	-	-	A
PatBase	US2015274818	01/10/2015	-	-	A
	WO2015090162	25/06/2015	-	-	A
	WO2017026881	16/02/2017	-	-	A
	US2014186351	03/07/2014	-	-	A
	US2013101583	25/04/2013	-	-	A
Derwent	WO2014177548	06/11/2014	-	-	A
	WO2016102328	30/06/2016	-	-	A
	WO2015080513	04/06/2015	-	-	A
	WO2013059406	25/04/2013	-	-	A
(1) Cita completa literatura no patente (LNP)					
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.					
O					
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: 23/08/2022					