

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° **19881** de **5 de diciembre de 2022**

Ref. Expediente N° NC2020/0016008

Señores

DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.

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

NUMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/IN2019/050408

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 24 de mayo de 2019.

PRIORIDAD: IN 201841019605 25 de mayo de 2018.

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. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de proporcionar una formulación de proteína de fusión estable de proteína 4-inmunoglobulina (CTLA4-Ig) asociada a linfocitos T citotóxicos, en donde la formulación comprende sistemas reguladores y estabilizadores (párr. [0001]).

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio proporciona una formulación farmacéutica estable de una molécula de proteína de fusión que comprende regulador, azúcar, aminoácido y tensioactivo, en donde la proteína de fusión es una molécula de CTLA4-Ig (párr. [0009]).

2. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado bajo el radicado No. NC2020/0016008 del 21 de diciembre de 2020.

3. De la solicitud de patente

3.1. 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 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, por lo cual se sugiere el siguiente título: “*FORMULACIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE UNA MOLÉCULA DE PROTEÍNA DE FUSIÓN CTLA4-IG, UN REGULADOR, AZÚCAR, HISTIDINA Y TENSIOACTIVO Y MÉTODO PARA LA OBTENCIÓN DE LA FORMULACIÓN*”.

3.2. Reivindicaciones

Oficio N° 19881 de 5 de diciembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0016008

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. (...)"

La reivindicación 1 no es concisa cuando reclama: *"proteína de fusión CTLA4-Ig, un regulador, azúcar, histidina y tensioactivo"*, ya que a partir de definiciones tan generales se podrían obtener múltiples opciones de distintas formulaciones que no encuentran sustento en el capítulo descriptivo. Adicionalmente, la reivindicación 1 no es concisa ya que no menciona las proporciones o cantidades de cada uno de los componentes que la conforman. Se sugiere realizar las aclaraciones y ajustes necesarios.

La reivindicación 3 no es clara cuando se incluye el término: *"aproximadamente"*, el cual es relativo e impreciso y no permite delimitar la invención. De igual manera la reivindicación 4 no es concisa cuando reclama: *"o menor"* ya que no permite identificar el límite inferior. Se sugiere eliminar cualquier término relativo o impreciso y delimitar la invención adecuadamente, de conformidad con el sustento de la descripción.

La reivindicación 5 no es clara cuando reclama: *"en donde la formulación es estable al menos cuatro semanas cuando se almacena a 25 °C, o durante al menos dos semanas a 30 °C, y contiene menos del 10 % de la molécula de proteína en forma agregada y también formulación protege la proteína de fusión CTLA4-Ig de la oxidación"*, el cual es un resultado a alcanzar y no define la formulación, 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 características técnicas esenciales, estructurales o funcionales, que contribuyen a la obtención de ese efecto.

La reivindicación 8 no es clara cuando en el preámbulo se reclama: *"Un método para aumentar la estabilidad de la proteína de fusión CTLA4-Ig"*, porque cuando se revisan las características técnicas esenciales, aparentemente se quiere proteger un método de obtención de una formulación, que tenga las características descritas en las etapas de la reivindicación 8. Se sugiere realizar las correcciones necesarias.

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

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 25 de mayo de 2018, 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	WO2007076354	"Stable protein formulations"	5 de julio de 2007
D2	CN101199484	"CTLA4-Ig fusion protein preparation"	17 de Agosto de 2011



Oficio N° 19881 de 5 de diciembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0016008

El documento D1¹ divulga formulaciones estables que comprenden moléculas de CTLA4Ig, incluidas formulaciones liofilizadas y líquidas para administración por varias vías, incluidas, por ejemplo, vías como la intravenosa (IV) y la subcutánea (SC) para tratar enfermedades del sistema inmunitario e inducción de tolerancia (resumen).

El documento D2² divulga la preparación de una proteína CTLA-Ig fusionada, que contiene proteína CTLA4-Ig fusionada, agente protector, excipiente y agente tamponador (resumen).

5. 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.

5.1. 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 (NC2020/0016008 del 21 de diciembre de 2020) refiere a: *“Una formulación estable de proteína de fusión CTLA4-Ig que comprende un regulador, azúcar, histidina y tensioactivo (...)”*. 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	Composición acuosa (tabla 3)	Composición que comprende (párr. [0017])
proteína de fusión CTLA4-Ig	Belatacept (tabla 3)	CTLA4-Ig (párr. [0017])
que comprende un regulador	Fosfatos de sodio (tabla 3)	Buffer fosfato (párr. [0017])
azúcar	Sacarosa (tabla 3)	Sacarosa, manitol o trehalosa (párr. [0017])
histidina	No menciona	Histidina (párr. [0017])
y tensioactivo	Poloxámero 188 (tabla 3)	No menciona

El documento D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga una formulación que comprende una proteína de fusión CTLA4-Ig como belatacept, fosfatos de sodio, sacarosa y poloxámero 188 (tabla 3).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y la formulación divulgada en el documento D1, consiste en la presencia de histidina.

No hay evidencia de que el incluir histidina proporcione una formulación con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de la composición del documento D1, puesto que al revisar el capítulo descriptivo no es posible determinarlo.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la composición que comprende una proteína de fusión

¹<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/038057529/publication/WO2007076354A2?q=pn%3DWO2007076354>

²<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/039514968/publication/CN101199484B?q=pn%3DCN101199484B>

Oficio N° 19881 de 5 de diciembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0016008

CTLA4-Ig, conocida en el documento D1, con el fin de obtener una formulación alternativa?

Sin embargo, el incluir histidina como uno de los excipientes de la formulación, ya se encontraba revelado en el documento D2, el cual anticipaba una composición que comprende una proteína de fusión CTLA4-Ig junto con los excipientes: buffer fosfato, sacarosa, manitol o trehalosa e histidina (párr. [0017]).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, al observar las formulaciones que comprenden histidina, del documento D2, estaría motivada a incluirla en la formulación del documento D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D1 revela un método de purificación puede comprender además pasos adicionales que inactivan y/o eliminan virus y/o retrovirus que podrían estar potencialmente presentes en el medio de cultivo celular de líneas celulares de mamíferos. Se dispone de un número significativo de pasos de eliminación viral, incluidos, entre otros, el tratamiento con caotopos como urea o guanidina, detergentes, pasos adicionales de ultrafiltración/diafiltración, separación convencional, como cromatografía de exclusión por tamaño o de intercambio iónico, extremos de pH, calor , proteasas, disolventes orgánicos o cualquier combinación de los mismos. La molécula de CTLA4Ig purificada requiere concentración y un intercambio de tampón antes del almacenamiento o procesamiento adicional (párr. [00087]) y además señala: *“El proceso de fabricación desarrollado para las formulaciones SC generalmente involucra la preparación de compuestos con azúcar y surfactante, seguido de filtración estéril aséptica y llenado en viales o jeringas, precedido opcionalmente por diafiltración (intercambio de tampón) y concentración del fármaco usando una unidad de ultrafiltración”* (párr. [00141]).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 9 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la formulación de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

6. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2007076354	1 a 9	Nivel inventivo
D2	CN101199484	1 a 9	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



Oficio N° **19881** de **5 de diciembre de 2022**

Ref. Expediente N° NC2020/0016008

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.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 19881 de 5 de diciembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0016008

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2020/0016008		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/IN2019/050408		24 de mayo de 2019							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
25 de mayo de 2018				X					
Solicitante									
DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.									
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 9					
Palabras clave utilizadas				STABLE PHARMACEUTICAL FORMULATION; A FUSION PROTEIN; BUFFER; SUGAR; AMINO ACID; SURFACTANT; LYOPHILIZATION; CTLA4-IG FUSION PROTEIN.					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP:	A61K 39/00, A61K 47/00, C07K 14/705, C07K 16/00				
				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⁾		
EPO/ISA	WO2007076354	5/07/2007	1 a 9	(tabla 3)			Y		
	CN101199484	17/08/2011	1 a 9	(párr. [0017])			Y		
	WO2017078385	11/05/2017	N/A	N/A			A		
	CA2634547	05/07/2007	N/A	N/A			A		
	US8642557	04/02/2014	N/A	N/A			A		
PATBASE	WO9704801	13/02/1997	N/A	N/A			A		
	WO0202638	10/01/2002	N/A	N/A			A		
	WO02058729	01/08/2002	N/A	N/A			A		
	WO2004091658	28/10/2004	N/A	N/A			A		
	WO2006044908	27/04/2006	N/A	N/A			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.									



Oficio N° 19881 de 5 de diciembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0016008

(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: (05/12/2022)	

