

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 206 de 5 de enero de 2023

Ref. Expediente N° NC2018/0013689

Señores
CELLTRION INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “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”

NUMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/KR2017/006855

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 28 de junio de 2017.

PRIORIDAD: KR 10-2016-0083039 30 de junio de 2016.

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 11 de agosto de 2021 bajo el número NC2021/0010525, 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 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 .

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.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 11 de agosto de 2021 bajo el número NC2021/0010525.

4. De la solicitud de patente

4.1. Reivindicaciones

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



Oficio N° 206 de 5 de enero de 2023

Ref. Expediente N° NC2018/0013689

"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 11 no es clara, porque en esta se refiere que las composiciones reclamadas no contienen ácido aspártico, lisina, arginina, o mezclas de los mismos, lo cual se puede considerar como una característica esencial que debe estar contenida en la reivindicación independiente principal. Por lo tanto, se sugiere incluir las características mencionadas en esta reivindicación dentro del contenido de la reivindicación independiente.

Esta oficina informa que las reivindicaciones 15 y 16 no son claras, porque la referencia a "para administración subcutánea" y a "que no se somete a una etapa de reconstitución, una etapa de dilución, o ambas, antes de su uso" indican el uso que puede darse al producto reivindicado, el cual no es una característica técnica que defina a la invención. Se sugiere eliminarlo o realizar las modificaciones correspondientes.

Esta oficina informa que la reivindicación 18 no es clara, porque esta reivindicación reclama "un auto-inyector", el cual corresponde a un elemento de naturaleza mecánica que debe ser caracterizado por los elementos estructurales y funcionales que le permitan ejercer su función, pero que no se pueden relacionar con las composiciones de las reivindicaciones y en consecuencia corresponde a una modalidad completamente diferente de la invención propuesta. Se sugiere realizar las modificaciones correspondientes o eliminarla.

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

5. Unidad de invención

Conforme a lo establecido por el artículo 25 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención debido a que se refiere a 2 grupos inventivos diferentes que no se relacionan entre sí.

Los grupos inventivos están definidos por las siguientes características esenciales:

Grupo inventivo 1: Una formulación farmacéutica líquida estable que comprende infliximab, y una jeringa precargada que contiene dicha formulación (Reivindicaciones 1 a 17).

Grupo inventivo 2: Un auto-inyector que incluye en el mismo una jeringa precargada (Reivindicación 18).

De acuerdo con lo anterior, se sugiere presentar las solicitudes divisionales que considere necesarias, o limitar la solicitud inicial a una sola invención, eliminando de ella las otras invenciones. En este último caso, de seleccionar un grupo inventivo diferente al estudiado en este Oficio, se aclara al solicitante que debe realizar el pago del examen de patentabilidad.

Por consiguiente, la presente búsqueda del estado de la técnica y el examen de patentabilidad serán realizados para el primer grupo inventivo citado.

6. Determinación del Estado de la Técnica

Página 2 de 7

Oficio N° 206 de 5 de enero de 2023

Ref. Expediente N° NC2018/0013689

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 encontró el siguiente documento que anticipa el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO2013164837	Pharmaceutical formulations of TNF-alpha antibodies	7 de noviembre de 2013
D2	WO2015151115	Liquid pharmaceutical composition of adalimumab	8 de octubre de 2015

D1¹ divulga una composición farmacéutica líquida y estable que comprende un anticuerpo que se une a TNFα y excipientes como un sistema buffer, un surfactante y un estabilizante (Pág. 24, reiv. 1).

D2² divulga una composición farmacéutica líquida y estable que comprende adalimumab (un anticuerpo que se une a TNFα), un sistema buffer de acetato, polisorbato 80 como surfactante y sacarosa como estabilizante (Pág. 16, reiv. 1).

7. 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.

7.1. 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 (NC2021/0010525 del 11 de agosto de 2021) refiere a: *“Una formulación farmacéutica líquida estable, que contiene: (A) infliximab (...)”*. 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	Una formulación farmacéutica líquida (Pág. 24 – 26, reiv. 1 – 26)	Una composición farmacéutica líquida (Pág. 8, Formulación 2; pág. 16, reiv. 1 – 10)
Comprende infliximab	Comprende un anticuerpo que se une a TNFα como infliximab	Comprende adalimumab (anticuerpo que se une a TNFα)
Comprende un tensioactivo que comprende éster de ácido graso de sorbitán polioxietileno, éter alquílico de polioxietileno, éter alquilfenílico de polioxietileno, copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno, dodecil sulfato sódico, o una mezcla de dos o más de ellos	Comprende polisorbato 80	Comprende polisorbato 80

1<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/048901138/publication/WO2013164837A1?q=WO2013164837>
2<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/054239505/publication/WO2015151115A1?q=WO2015151115>

Oficio N° 206 de 5 de enero de 2023

Ref. Expediente N° NC2018/0013689

Comprende un azúcar o su derivado seleccionado de sorbitol, manitol, trehalosa, sacarosa o una mezcla de dos o más de ellos	Comprende sorbitol, manitol o mezcla de los mismos	Comprende sacarosa
Comprende un buffer de acetato o histidina, en donde la formulación está libre de NaCl	Comprende un sistema buffer que comprende agente como fosfatos (NaH ₂ PO ₄ . 2H ₂ O y Na ₂ HPO ₄ .2H ₂ O), citratos, lisina, arginina Y comprende cloruro de sodio	Comprende un buffer de acetato La formulación NO comprende cloruro de sodio

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, porque divulga una composición farmacéutica líquida que comprende un anticuerpo que se une a TNFα como infliximab, polisorbato 80, un estabilizante seleccionado de sorbitol o manitol, un sistema buffer que comprende agente como fosfatos (NaH₂PO₄. 2H₂O y Na₂HPO₄.2H₂O), citratos, lisina, arginina y además, la composición comprende cloruro de sodio (Pág. 24 – 26, reiv. 1 – 26).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y la composición divulgada en el documento D1, consiste en que la composición de la presente invención está libre de cloruro de sodio, mientras que en las composiciones divulgadas en el documento D1 es importante la presencia de cloruro de sodio.

El efecto técnico asociado a la omisión del cloruro de sodio en la composición que comprende infliximab, corresponde a que la composición es más estable, en el sentido de que en la invención propuesta las composiciones que comprenden cloruro de sodio precipitan y gelatinizan fácilmente (Pág. 38).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la composición divulgada en el documento D1 para proporcionar una composición estable que comprende un anticuerpo que se une a TNFα?

Sin embargo, el documento D2 divulga composiciones farmacéuticas que comprenden un anticuerpo que se une a TNFα (adalimumab), polisorbato 80, sacarosa y buffer de acetato (Pág. 8, Formulación 2; pág. 16, reiv. 1 – 10). De acuerdo al desarrollo de las composiciones de este documento, así como en las pruebas de estabilidad, se omite la inclusión de cloruro de sodio. Esto, porque las composiciones que comprende cloruro de sodio presentan menores índices de estabilidad con respecto a las composiciones divulgadas en el documento D2 (Formulación 1, Formulación 2, Formulación 3, particularmente la Formulación 2), de acuerdo a las pruebas desarrolladas (Tablas 4, 5 y 7; particularmente con la conclusión presentada a pie de tabla de la tabla 7, donde se evidencia mayor agregación de proteína para el ejemplo comparativo que contiene cloruro de sodio, en comparación con las Formulaciones 1, 2 y 3).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a omitir el cloruro de sodio según lo sugiere el documento D2, para tenerlo en cuenta en las composiciones divulgadas en el documento D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 13 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.



Oficio N° 206 de 5 de enero de 2023

Ref. Expediente N° NC2018/0013689

La reivindicación independiente 14 (NC2021/0010525 del 11 de agosto de 2021) refiere a: *“Una formulación farmacéutica líquida estable, que 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	Una formulación farmacéutica líquida (Pág. 24 – 26, reiv. 1 – 26)	Una composición farmacéutica líquida (Pág. 8, Formulación 2; pág. 16, reiv. 1 – 10)
Comprende infliximab de 90 a 145 mg/ml	Comprende un anticuerpo que se une a TNFα como infliximab entre 1mg/ml y 160mg/ml (Reiv. 5)	Comprende adalimumab (anticuerpo que se une a TNFα) entre 1mg/ml y 100mg/ml
Comprende un tensioactivo que comprende éster de ácido graso de sorbitán polioxietileno, éter alquílico de polioxietileno, éter alquilfenílico de polioxietileno, copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno, dodecil sulfato sódico, o una mezcla de dos o más de ellos entre 0,02% y 0,1 % (p/v)	Comprende polisorbato 80 entre 0.001% y 1% (Reiv. 26)	Comprende polisorbato 80 entre 0.001% y 1%
Comprende un azúcar o su derivado seleccionado de sorbitol, manitol, trehalosa, sacarosa o una mezcla de dos o más de ellos entre 1% y 10 %	Comprende sorbitol, manitol o mezcla de los mismos, entre 1 y 10% (Reiv. 29)	Comprende sacarosa entre 1 y 10%
Comprende un buffer de acetato o histidina entre 1mM y 50 mM	Comprende un sistema buffer que comprende agente como fosfatos, citratos, lisina, arginina entre 5 y 50mM (Reiv. 12)	Comprende un buffer de acetato 10mM
En donde la formulación está libre de NaCl	Y comprende cloruro de sodio	La formulación NO comprende cloruro de sodio

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 14, porque divulga una composición farmacéutica líquida que comprende un anticuerpo que se une a TNFα como infliximab entre 1mg/ml y 160mg/ml, polisorbato 80 entre 0.001% y 1%, un estabilizante seleccionado de sorbitol o manitol entre 1 y 10%, un sistema buffer que comprende fosfatos, citratos, lisina, arginina entre 5 y 50mM y además, la composición comprende cloruro de sodio (Pág. 24 – 26, reiv. 1 – 26).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 14 y la composición divulgada en el documento D1, consiste en que la composición de la presente invención está libre de cloruro de sodio, mientras que en las composiciones divulgadas en el documento D1 es importante la presencia de cloruro de sodio.

El efecto técnico asociado a la omisión del cloruro de sodio en la composición que comprende infliximab, corresponde a que la composición es más estable, en el sentido de que en la invención propuesta las composiciones que comprenden cloruro de sodio precipitan y gelatinizan fácilmente (Pág. 38).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la composición divulgada en el documento D1 para proporcionar una composición estable que comprende un anticuerpo que se une a TNFα?

Sin embargo, el documento D2 divulga composiciones farmacéuticas que comprenden un anticuerpo que se une a TNFα (adalimumab entre 1mg/ml y 100mg/ml), polisorbato 80 entre 0.001% y 1%, sacarosa entre 1 y 10% y buffer de acetato 10mM (Pág. 8,



Oficio N° 206 de 5 de enero de 2023

Ref. Expediente N° NC2018/0013689

Formulación 2; pág. 16, reiv. 1 – 10). De acuerdo al desarrollo de las composiciones de este documento, así como en las pruebas de estabilidad, se omite la inclusión de cloruro de sodio. Esto, porque las composiciones que comprende cloruro de sodio presentan menores índices de estabilidad con respecto a las composiciones divulgadas en el documento D2 (Formulación 1, Formulación 2, Formulación 3, particularmente la Formulación 2), de acuerdo a las pruebas desarrolladas (Tablas 4, 5 y 7; particularmente con la conclusión presentada a pie de tabla de la tabla 7, donde se evidencia mayor agregación de proteína para el ejemplo comparativo que contiene cloruro de sodio, en comparación con las Formulaciones 1, 2 y 3).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a omitir el cloruro de sodio según lo sugiere el documento D2, para tenerlo en cuenta en las composiciones divulgadas en el documento D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 14. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 15 a 17 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.

8. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2013164837	1 a 17	Nivel inventivo
D2	WO2015151115	1 a 17	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.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 206 de 5 de enero de 2023

Ref. Expediente N° NC2018/0013689

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No. NC2018/0013689		Examen de patentabilidad							
		1°		2°		3°		Revoca	X
Solicitud Internacional No. PCT/KR2017/006855		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO) 28 de junio de 2017							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO) 30 de junio de 2016				Prioridad X		Presentación			
Solicitante CELLTRION INC.									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		18	
CRITERIOS DE BÚSQUEDA									
Reivindicaciones objeto de búsqueda				1 – 17					
Palabras clave utilizadas				Infliximab OR TNFα anticuerpo Cloruro de sodio Composición líquida Polisorbato, buffer, estabilizante					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP:	A61K 9/08, A61K 39/00, A61K 39/395, A61K 47/10, A61K 47/14, A61K 47/26, A61K 9/00				
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	WO2015151115	08/10/2015	1 – 17	Pág. 8, Form 2; pág. 16, reiv. 1 – 10				Y	
	WO2016066688	06/05/2016	-	-				A	
	WO2014078866	22/05/2014	-	-				A	
	Wang. 2007 ¹	01/01/2007	-	-				A	
PATBASE	WO2013164837	07/11/2013	1 – 17	Pág. 24 – 26, reiv. 1 – 26				Y	
	WO2007092772	16/08/2007	-	-				A	
	US2009291062	26/11/2009	-	-				A	
	WO2013123114	22/08/2013	-	-				A	
	WO2016066688	06/05/2016	-	-				A	
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP)		1. Wei Wang, Satish Singh, David L. Zeng, Kevin King, Sandeep Nema. Antibody Structure, Instability, and Formulation. <i>Journal of Pharmaceutical Sciences</i> . 2007. 96 (1): 1-25							
⁽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: 4 de enero de 2023									

