

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 6357 de 18 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2023/0002915

Señores
REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: "COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA FABRICAR MICROPARTÍCULAS DE PROTEÍNA"

NUMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2016/067280

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 16 de diciembre de 2016.

PRIORIDAD: 16/12/2015, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/268,259

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. Presentación de solicitud divisional

Esta solicitud se aceptó como una divisional de la solicitud inicial NC2018/0005920, toda vez que cumple con los requisitos establecidos en el artículo 36 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina y el numeral 1.2.2.3.2. del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio.

2. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de un aumento de concentraciones de la proteína terapéutica para facilitar el suministro de grandes cantidades de fármaco en una pequeña cantidad de espacio, reduciendo la cantidad de excipientes que ayude a estabilizar la proteína.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea composiciones y métodos para elaborar formulaciones de proteína terapéutica que se mantengan estables y activas biológicamente durante un período de tiempo prolongado.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 13 de enero de 2023.

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:

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

Oficio N° 6357 de 18 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2023/0002915

- Esta oficina informa que, las reivindicaciones 1 a 8 se refiere a las siguientes frases “de manera que el polvo farmacéutico formulado resultante tenga un contenido de humedad de 3% a 6% p/p” (Reiv. 1) “en donde el polvo farmacéutico formulado tiene una relación de densidad compactada sobre densidad aparente que es inferior a 1,5” (Reiv. 1) “... densidad aparente inferior a 1,45” (Reiv. 2), “...densidad aparente es inferior a 1,4” (Reiv. 3), “...densidad aparente es inferior a 1,4” (Reiv. 3), “...densidad aparente es inferior a 1,4” (Reiv. 3), “...densidad aparente es inferior a 1,35” (Reiv. 4), “...densidad aparente es inferior a 1,3” (Reiv. 5), “...densidad aparente es inferior a 1,25” (Reiv. 6), “...densidad aparente es inferior a 1,2” (Reiv. 7), “...densidad aparente es inferior a 1,15” (Reiv. 8), “...densidad aparente es inferior a 1,1” (Reiv. 9), los cuales son resultados a alcanzar y no definen al método, 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.

Esta oficina informa que, en la reivindicación 1, las etapas de: “calentar una solución acuosa atomizada” y “llenar viales con el polvo farmacéutico formulado” no están definidas de manera clara. Se sugiere especificar condiciones del llenado que permitan diferenciar estas etapas del proceso del estado de la técnica y que se encuentren debidamente soportadas por la descripción.

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

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 16 de diciembre de 2015, 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	US20070298116	“Amorphous, spray-dried powders having a reduced moisture content and a high long-term stability”	27 de diciembre de 2007
D2	US20080071064	“Tempering”	20 de marzo de 2008

D1¹ divulga procesos para preparar polvos amorfos secados por aspersión que contienen proteínas o péptidos que son estables en almacenamiento (Pág. 1, Párr. [0002], [0005]; Pág. 2, Párr. [0020], Párr. [0022], Párr. [0023]; pág. 4, párr. [0049]; pág. 5, párr. [0057]; pág. 9, párr. [0079], [0084]; pág. 16, ejemplo 1-6; pág. 17, ejemplo 6; pág. 18, Reiv. 30 y 38).

¹<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/034202048/publication/US2007298116A1?q=US20070298116>

Oficio N° 6357 de 18 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2023/0002915

D2² divulga un método de cristalización controlada de polvo, particularmente polvo secado por aspersión. El documento menciona varias estrategias para optimizar la fluidez de los polvos (antecedentes). Además, el documento se refiere a un método para aumentar, mantener o minimizar la reducción de la fluidez (FPF) de un polvo, particularmente mientras se mantiene la estabilidad de la sustancia, un método para mejorar las propiedades aerodinámicas de un polvo y un método para mejorar el llenado. un polvo, particularmente un polvo secado por aspersión. El método descrito se refiere al llenado volumétrico y dependiente de la masa, p. con una pipeta, un rodillo de llenado o un dispensador por gravedad. La capacidad de llenado mejorada gracias a una etapa de templado adicional se caracteriza porque, como resultado de la mejora consiguiente de la capacidad de fluidez y la reducción de la carga electrostática de los polvos, se reducen los tiempos de llenado y se mejora la precisión de llenado (Resumen; Pág. 6, Párr. [0099]; Pág. 8, Párr. [0143]-[0148]; Pág. 9, Párr. [0165]-[0173]; Pág. 11, Tabla 1; reivindicaciones).

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 (NC2023/0002915 del 13 de enero de 2023) refiere a: “Un método para fabricar un polvo farmacéutico (...)”. 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
Un método para preparar un polvo farmacéutico formulado que comprende una proteína que contiene Fc, en el que el método comprende los pasos de:	Métodos de preparación de polvos amorfos de péptido o proteína: es un factor de crecimiento, una enzima o un anticuerpo (pág. 9, párr. [0080]-[0082])	Método para preparar polvos farmacéuticos de una proteína de fusión (Fc) como IgG1 (Resumen; Pág. 6, Párr. [0099]; ejemplos)
a) Calentar una solución acuosa atomizada comprende:	Atomizar la solución acuosa: que comprende: (pág. 9, párr. [0084])	Calentar una solución acuosa atomizada (Ejemplos)
i) un estabilizador térmico El estabilizador térmico: sacarosa, trehalosa, manitol , isoleucina , prolina	Un estabilizador térmico: manitol concentración 25%-60% o isoleucina en una concentración de 1%-99% (Pág. 9, Párr. [0079])	Estabilizador térmico: seleccionado de: Polisacáridos, sacarosa, manitol, fenilalanina (Pág. 6, Párr. [0111]; Pág. 9, Párr. [0173]; Pág. 10, Párr. [0192]; ejemplos)

²https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=2008071064A1&KC=A1&FT=D&ND=4&date=20080320&DB=&locale=en_EP



Oficio N° 6357 de 18 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2023/0002915

ii) 50 – 180 mg/mL de una proteína que contiene Fc en una relación de masa de o entre 1:5-2:5	Proteína: inmunoglobulina IgG1 humana entre 30% al 100% p/p (Pág. 16, Ej. 1-6)	Proteína que contiene Fc: inmunoglobulina IgG1 (Pág. 9, Párr. [0173]; Ejemplos)
iii) 0,01-0,2% (p/v) de monolaurato de polioxietilensorbitán	Tween 20 entre 0,01%-0,1% p/p (corresponde a monolaurato de polioxietilen (20) de sorbitán) (Pág. 5, Párr. [0057])	No menciona
b) Llenar los viales con el polvo farmacéutico formulado	No menciona	Llenado de los viales con el polvo farmacéutico (Resumen; antecedentes; Pág. 9, Párr. [0169]; ejemplos; reivindicación 16)
c) Almacenar los viales llenos	Almacenar (Resumen; Párr. [0023]; pág. 9, párr. [0079], [0084]; pág. 16, ejemplo 1-6; reivindicaciones)	Almacenar los viales llenos; superior a 3 meses o 6 meses (Pág. 1, Párr. [0014]; Pág. 8, Párr. [0143]-[0148]; Reivindicaciones)

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga métodos de preparación de polvos amorfos secados por aspersión de péptido o proteína, donde dicho polipéptido o proteína es un factor de crecimiento, una enzima o un anticuerpo (pág. 18, Reiv. 30); si es inmunoglobulina humana IgG1 puede contener desde 60% p/p (pág. 16, ejemplo 3) hasta 100% p/p (pág. 16, ejemplo 6). Dicho método comprende: atomizar la solución acuosa (pág. 9, párr. [0084]) que comprende un estabilizante como el manitol en una concentración de preferiblemente del 25% -60% o isoleucina en una concentración de 1 % -19.99 % (pág. 9, párr. [0079]), un péptido o proteína que puede ser inmunoglobulina IgG1 humana entre 30 % a 100 % p/p (pág. 16, ejemplos 1 a 6) y Tween 20 entre 0.01-0.1% p/p (pág. 5, párr. [0057]); donde los excipientes tienen un efecto estabilizador de la sustancia activa que permiten temperaturas de secado por aspersión más altas (pág. 4, párr. [0049]), preferiblemente por debajo de 105/60°C temperaturas de entrada/salida (pág. 2, párr. [0022]). Además, revela la etapa de esta aplicación de calor, es decir, después del secado por aspersión se obtiene una formulación con una humedad entre 5,4% (pág. 16, ejemplo 3), hasta un 9,1% (pág. 17, ejemplo 6); adicionalmente, el polvo presenta un contenido de sustancia activa agregada de menos de 3.5% preferiblemente menos del 3% basado en el contenido total de sustancia activa (pág. 2, párr. [0020]) y un tamaño de partícula de 1-10 µm (pág. 1, párr. [0005]), preferiblemente entre 0.5-7.5 µm. También revela que el método provee polvos amorfos que presentan propiedades mejoradas en cuanto a humedad residual, propiedades de flujo, dispersabilidad, tiempo de vida media y estabilidad; conservando la actividad de la proteína/péptido durante el almacenamiento y durante el proceso en las formulaciones (pág.2 [0023]).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1, y el método divulgado en D1, consiste en que incluye una etapa de llenado de los viales con el polvo farmacéutico.

No hay evidencia de que incluir una etapa de llenado de los viales con el polvo farmacéutico, proporcione un método con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que lograr un porcentaje de sustancia activa en forma de agregados del anticuerpo después del secado por aspersión menor del 5% ya había sido previsto en dicho documento (pág. 16, ejemplos 3, 4 y 5).

Oficio N° 6357 de 18 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2023/0002915

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el método conocido en D1 con el fin de proporcionar otro método alternativo, con la etapa de llenado de viales?

Sin embargo, el incluir la etapa de llenado, ya está divulgada en D2 que se refiere a un método de cristalización controlada de polvo, particularmente polvo secado por aspersión y que incluye la etapa de llenado (Resumen; Pág. 6, Párr. [0099]; Pág. 8, Párr. [0143]-[0148]; Pág. 9, Párr. [0165]-[0173]; Pág. 11, Tabla 1; reivindicaciones).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir la etapa de llenado según el método del documento D2 en el método de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se consideran obvias.

El documento D2 menciona que todos los procesos que incluyen operaciones de mezcla son críticos en particular en lo que respecta a la homogeneidad de la sustancia activa en el polvo y, por lo tanto, en términos de uniformidad de la dosis. Las faltas de homogeneidad pueden ocurrir directamente durante la fabricación, pero también durante el almacenamiento posterior como resultado de la segregación. Por ejemplo, durante el almacenamiento, una sustancia activa puede acumularse en el envase primario, como cápsulas o ampollas. Al mezclar partículas de diferente densidad, pueden ocurrir procesos de separación como resultado de la gravedad. Cuando se procesan polvos amorfos, es esencial en los procesos de múltiples etapas impulsar la cadena del proceso a niveles reducidos de humedad en todo momento, ya que de lo contrario pueden ocurrir procesos de cristalización descontrolados. Esto puede conducir a mayores costos en el desarrollo del proceso y también en la fabricación de un producto (Pág. 1, Párr. [0014]).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 17 no mencionan alguna característica que, junto con las características de las reivindicaciones independientes, aporte nivel inventivo al método 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	US20070298116	1-17	Nivel inventivo
D2	US20080071064	1-17	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

Oficio N° 6357 de 18 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2023/0002915

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° 6357 de 18 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2023/0002915

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2023/0002915		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2016/067280		16 de diciembre de 2016							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación		
16/12/2015				X					
Solicitante									
REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.									
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				1-17					
Palabras clave utilizadas				Method and pharmaceutical powder Fc protein and filling vial and storage; process preparation fc protein and filling; process preparation fc protein and sorbitan; vial filling sealing; manufacturing and sterile filling; solución acuosa atomizada llenado de viales					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP:		A61K 9/16, A61K 38/17, A61K 9/50			
				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⁾	
SIPI	NC2022/0008679	19/07/2022	-	-					
ISA	US2007/298116	27/12/2007	1-17	Pág. 1, Párr. [0002], [0005]; Pág. 2, Párr. [0020], Párr. [0022], Párr. [0023]; pág. 4, párr. [0049]; pág. 5, párr. [0057]; pág. 9, párr. [0079], [0084]; pág. 16, ejemplo 1-6; pág. 17, ejemplo 6; pág. 18, Reiv. 30 y 38				Y	
	US6284282	04/09/2001	-	-				A	
	US6019968	01/02/2000	-	-				A	
EPO	US5955448	21/09/1999	-	-					
	US6565885	20/05/2003	-	-					
Patbase	US2015366987	24/12/2015	-	-				A, P	
	WO06094192	8/09/2006	-	-				A	
	US2010303723	2/12/2010							
	WO13004658	10/01/2013							
	CN104161215	26/11/2014							
	US2008071064	20/03/2008	1-17	Resumen; Pág. 6, Párr. [0099]; Pág. 8, Párr. [0143]-[0148]; Pág. 9, Párr. [0165]-[0173]; Pág. 11, Tabla 1; reivindicaciones				Y	
WIPO	US6315983	13/11/2001	-	-				A	



Oficio N° 6357 de 18 de abril de 2023

Ref. Expediente N° NC2023/0002915

	JP2015028008	12/02/2015	-	-	A
Googlepatent	WO2013009526	17/01/2013	-	-	
	US2003180287	25/09/2003	-	-	
	WO2006112718	26/10/2006			
(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: (23/03/2023)					

