

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 29987

Ref. Expediente N° NC2020/0016008

Por la cual se deniega una Patente de Invención

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 24 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 21 de diciembre de 2020 con el N° NC2020/0016008, por DR. REDDY'S LABORATORIES LTD., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "FORMULACIÓN DE PROTEÍNA DE FUSIÓN ESTABLE", que corresponde a la solicitud internacional PCT/IN2019/050408 del 24 de mayo de 2019.

Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 916 el 29 de enero de 2021, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

Que realizado el examen de fondo mediante Oficio No. 19881 de 5 de diciembre de 2022, se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

Que el solicitante mediante escrito radicado bajo el No. NC2020/0016008 del 23 de febrero de 2023 respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó las reivindicaciones 1 a 6 que reemplazan las originalmente presentadas. Adicionalmente, mediante escrito radicado bajo el No. NC2023/0002015 del 23 de febrero de 2023, presentó las reivindicaciones 1 a 6 que coinciden en su totalidad con las presentadas junto con la respuesta, para que sean tenidas en cuenta al momento de realizar el examen definitivo de la solicitud. Se acepta este último capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina *"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."*

Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 6 no cumplen los requisitos indicados. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

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]).



Resolución N° 29987

Ref. Expediente N° NC2020/0016008

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

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).

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.

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 (NC2023/0002015 del 23 de febrero de 2023) refiere a: *“Una formulación farmacéutica de proteína de fusión CTLA4-Ig que comprende 125 mg/ml de proteína de fusión CTLA4-Ig, un regulador, azúcar, histidina y tensioactivo; donde la formulación tiene un pH de 6.0 a 8.0”*. 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	Composición acuosa (tabla 3)	Composición que comprende (párr. [0017])
de proteína de fusión CTLA4-Ig que comprende 125 mg/ml de proteína de fusión CTLA4-Ig,	125 mg/mL (párr. [00119]) Belatacept (tabla 3) Abatacept (párr. [00121] y ejemplos V y VIII)	CTLA4-Ig (párr. [0017])
un regulador	Fosfatos de sodio (tabla 3)	Buffer fosfato (párr. [0017])
azúcar	Sacarosa (tabla 3)	Sacarosa, manitol o trehalosa

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>

Resolución N° 29987

Ref. Expediente N° NC2020/0016008

		(párr. [0017])
histidina	No menciona	Histidina (párr. [0017])
y tensioactivo	Poloxámero 188 (tabla 3)	No menciona
donde la formulación tiene un pH de 6.0 a 8.0	pH 6 a 8 (párr. [0097])	pH 7,5 +/- 0,5 (ejemplo 1)

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 y/o abatacept, fosfatos de sodio, sacarosa y poloxámero 188 (tabla 3; párr. [00121] y ejemplos V y VIII).

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

El efecto que se logra con esta diferencia es la estabilidad de las formulaciones que comprenden un agente activo del tipo proteína de fusión CTLA4-Ig. Sin embargo, el mismo documento D1 ya reportaba que las composiciones allí enseñadas presentaban una estabilización adecuada y específicamente realiza distintos estudios de estabilidad con los principios activos belatacept y abatacept (tabla 3, párr. [00121] y ejemplos V y VIII).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar las formulaciones que comprenden una proteína de fusión CTLA4-Ig, conocidas en el documento D1, con el fin de obtener formulaciones farmacéuticas estables?

Sin embargo, la inclusión del excipiente histidina como agente estabilizante 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. [0087] y [0088]) 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 6 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la

Resolución N° 29987

Ref. Expediente N° NC2020/0016008

formulación de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

Respuesta a los argumentos del solicitante

El solicitante señala, que la presente solicitud sí cumple los requisitos de patentabilidad y presenta los siguientes argumentos:

1) Con relación al requisito de nivel inventivo y el documento D1, el solicitante señala que: “[...] D1, describe formulaciones de proteínas de fusión de CTLA4-Ig, la descripción se refiere a una relación de peso específica entre los componentes de proteína y azúcar. Toda la materia técnica que revela D1 se dirige a optimizar la relación proteína de fusión:azúcar. D1 no divulga ni sugiere el uso y/o el efecto de “cualquier” aminoácido o en una combinación de “aminoácido-azúcar”, en la estabilización de la formulación de proteínas de fusión. Además, las formulaciones líquidas ejemplificadas de D1 tal y como se describen en la Tabla 8 del Ejemplo 1 y la Tabla 9, 10 del Ejemplo 2 siempre se formulan sin ningún aminoácido. [...]”. El solicitante señala que la combinación de azúcar y el aminoácido histidina estabiliza la proteína de fusión CTLA4-Ig, mejor que empleando únicamente azúcar y que la adición de una combinación de histidina-azúcar a los pasos de preformulación de filtración de flujo tangencial (TFF), realizados como pasos de ultrafiltración [UF] y diafiltración [DF], añade/aumenta la estabilidad de la proteína con respecto a la proteína procesada en TFF sin la adición de componentes de histidina-azúcar.

2) Con respecto al documento D2, el solicitante manifiesta que: “[...] enseña la preparación de proteína de fusión de CTLA4-Ig, que contiene proteína de fusión de CTLA4-Ig, agente protector, excipiente y agente tampón (agente regulador), pero específicamente para formulaciones crioconcentradas o liofilizadas (es decir, no acuosas) de proteína de fusión de CTLA4-Ig [párrafo 0008, 0010, 0020, 0021, 0024, 0045 y 0046 de D2]. La lista de agentes protectores, excipientes o estabilizantes, incluido el componente de histidina, se mencionan todos en D2 para estabilizar una cantidad menor de proteína, a saber, 20 mg/ml y en el contexto de la proteína liofilizada. Por el contrario, la presente invención tiene como objetivo la obtención de una proteína CTLA4-Ig estable a una alta concentración, es decir, 125 mg/ml, y directamente como solución acuosa prevista para el almacenamiento a largo plazo [...]”

Frente a los anteriores argumentos, esta Oficina manifiesta lo siguiente, en su respectivo orden:

1) En primer lugar, con respecto al documento D1, es necesario llamar la atención al solicitante, puesto que dicha anterioridad anticipaba casi todas las enseñanzas reclamadas en la presente solicitud, incluyendo la misma concentración del activo y el pH, que fueron las últimas características adicionadas en la reivindicación principal 1. No es posible determinar que la presencia de histidina otorgue un efecto técnico, puesto que la estabilización de formulaciones que comprenden proteínas de fusión CTLA4-Ig tales como belatacept o abatacept estaba explícitamente estudiado en los ejemplos del documento D1. En dicha anterioridad se señala que “[...] los ejemplos V y VIII describen estudios de estabilidad del producto farmacéutico SC Belatacept y Abatacept, respectivamente, en presencia de sacarosa almacenada a varias temperaturas durante varios períodos de tiempo. Se controló un aumento en las especies de alto peso molecular usando un ensayo de cromatografía de exclusión por tamaño indicador de estabilidad (SE-HPLC). Los resultados demuestran que la estabilidad de la molécula de CTLA4Ig en la formulación SC mejora en presencia de sacarosa. La estabilización por sacarosa fue mejor con una mayor proporción en peso de sacarosa:proteína. En base a

Resolución N° 29987

Ref. Expediente N° NC2020/0016008

estos estudios, se seleccionó sacarosa como estabilizador en una proporción que proporciona una estabilidad óptima sin dar como resultado una solución SC con hipertonidad excesiva [...] (D1: párr. [00121]). Los datos de estabilidad que se muestran en el capítulo descriptivo no son superiores o mejores, frente a los que se encuentran en los ensayos de estabilidad de los ejemplos V y VIII, tablas 16 y 26 del documento D1. Es por ello que la presencia de histidina no reviste un efecto técnico sorprendente y por tanto se mantiene la objeción por carencia de nivel inventivo. Finalmente, el documento D1 también realiza sugerencias en el método de preparación puesto que en éste se enseña 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. [0087] y [0088]) 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]). El método de preparación tampoco evidencia algún efecto técnico superior o sorprendente, ni por las etapas allí reclamadas y tampoco por la presencia de histidina y por tanto tampoco cumple el requisito de nivel inventivo.

2) Adicionalmente, con respecto a lo señalado del documento D2 y la concentración que estabilizaría la histidina de 20 mg/mL, está claro que dicho documento realiza una plena sugerencia para que junto con las enseñanzas del documento D1 se pudiera llegar a la materia reclamada en la presente solicitud y que la concentración en sí no determina si existe o no tal sugerencia. Es decir, que se puede observar que dicha anterioridad ya anticipa que la histidina puede emplearse como coadyuvante para emplear en formulaciones que deben ser estabilizadas y que comprenden además un compuesto tipo proteína CTLA4-Ig (D2: párr. [0017]). Se recuerda en este punto que el documento D1 ya anticipaba la misma concentración reclamada en la presente solicitud. Si bien pueden existir algunas diferencias en la forma farmacéutica de las composiciones del documento D2, con las reclamadas en la presente solicitud, esto no puede desviar la atención en el hecho de que el documento D1 es el estado más cercano a la presente solicitud y en él sí se indica la misma forma farmacéutica que la reclamada por el solicitante. Finalmente es necesario reiterar el argumento que la presencia de histidina en sí no le otorgó algún efecto superior a las composiciones reclamadas en la presente solicitud y por tanto el requisito de nivel inventivo se mantiene.

Que de acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2020/0016008 del 23 de febrero de 2023 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, se modifica el título de la invención el cual quedará de la siguiente manera: **“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”**.

En conclusión, teniendo en cuenta que los argumentos de los solicitantes no desvirtúan de manera alguna las objeciones a la patentabilidad ya sustentada, la Superintendente de Industria y Comercio,

Resolución N° 29987

Ref. Expediente N° NC2020/0016008

RESUELVE

ARTÍCULO 1: Denegar la patente de invención a la solicitud que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), para la creación titulada:

“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”

ARTÍCULO 2: Notificar el contenido de la presente resolución a DR. REDDY'S LABORATORIES LTD., advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante la Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 31 de mayo de 2023

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



Firmado digitalmente
por: MARIA DEL
SOCORRO PIMIENTA
CORBACHO
Fecha: 2023.05.31
17:01:59 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.