

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 35943

Ref. Expediente N° NC2018/0013689

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 18 de diciembre de 2018 con el N° NC2018/0013689, por CELLTRION INC., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "FORMULACIÓN FARMACÉUTICA LÍQUIDA ESTABLE", que corresponde a la solicitud internacional PCT/KR2017/006855 del 28 de junio de 2017.

Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 849 el 18 de enero de 2019, habiéndose presentado oposición por parte de LABORATORIOS LEGRAND S.A, la cual una vez fue estudiada por esta Oficina, se estableció que no desvirtúa la patentabilidad del objeto en estudio como se analizará más adelante.

Análisis de la Oposición

Argumentaciones de LABORATORIOS LEGRAND S.A.

El opositor afirma que la solicitud colombiana en trámite NC2018/0013689 reclama una formulación farmacéutica de anticuerpo líquida estable, la cual no cumple los requisitos materiales para otorgársele el privilegio de patente de invención, tal como puede determinarse al valorar los siguientes argumentos (...)

En primer lugar, la solicitud carece de concisión pues sus 27 reivindicaciones no definen específicamente las características técnicas de la formulación reivindicada, ya que la composición general incluye una cantidad no determinada de posibles anticuerpos o fragmentos de unión al antígeno, en donde abarca cualquier tipo de moléculas que se unen a cualquier antígeno proveyendo una amplitud mayor a lo reproducible (...) Adicional a lo anterior, la solicitud en estudio tampoco cumple con el criterio de claridad por cuanto no se define la estructura de la formulación tal como se puede observar de la lectura de la siguiente reivindicación principal:

1. Una formulación farmacéutica líquida estable, que contiene:

- (A) un anticuerpo o su fragmento de unión a antígeno;
- (B) un tensioactivo;
- (C) un azúcar o su derivado; y
- (D) un tampón que comprende acetato o histidina.

Las únicas definiciones incluidas en las reivindicaciones obedecen a los anticuerpos comerciales, pero dado que la solicitud se refiere a una formulación, las características esenciales deben definir adecuadamente los componentes primarios y secundarios y la proporción de cada uno de ellos. De esta forma, las reivindicaciones caen dentro del campo de la especulación y no pueden ser consideradas claras y concisas mediante una definición técnica, sino mediante un concepto teórico y general. Las reivindicaciones 24 - 27 se dirigen a formulaciones que definen el uso y la administración de la formulación lo cual claramente no es aceptable bajo nuestra legislación vigente (...)

Página 1 de 13



Resolución N° 35943

Ref. Expediente N° NC2018/0013689

Adicionalmente, el opositor considera que la materia reclamada ya había sido incluida en el estado de la técnica, prueba de ello son los siguientes documentos publicados anteriormente a la fecha de presentación de la solicitud en estudio:

- La Publicación internacional WO2015177057A1 “Liquid pharmaceutical composition”, Rinaldi [IT] Fratacangeli [IT], y Del Rio [IT], con fecha 2015-11-26 (...)

La publicación internacional WO2015177057A1 (en adelante Rinaldi et al.) objeta la novedad de la solicitud en trámite ya que divulga composiciones farmacéuticas de anticuerpos idénticas a las reivindicadas. Particularmente, el documento de Rinaldi et al., divulga una formulación líquida de adalimumab o algún biosimilar, los cuales incluyen anticuerpos de ratón anti-TNF- α , un surfactante (polisorbato 80), un azúcar o derivado de azúcar (trehalosa) y un tampón (agente buffer de acetato), tal como se observa en sus reivindicaciones 1, 10, 13 y 15 (...) Particularmente, el documento de Rinaldi et al., divulga una formulación líquida de adalimumab o algún biosimilar, los cuales incluyen anticuerpos de ratón anti-TNF- α , un surfactante (polisorbato 80), un azúcar o derivado de azúcar (trehalosa) y un tampón (agente buffer de acetato), tal como se observa en sus reivindicaciones 1, 10, 13 y 15 (...)

La formulación reivindicada coincide en cada uno de sus componentes con la fórmula general empleada en la solicitud en trámite, e incluso con los componentes presentados en reivindicaciones dependientes tales como: adalimumab en las reivindicaciones 2 y 3, polisorbato de la reivindicación 9, 10 y 11, trehalosa de las reivindicaciones 12, 13 y 14 y el tampón de acetato de la reivindicación 16. Ahora bien, de acuerdo con la reivindicación 23 de la presente solicitud en estudio, el documento de Rinaldi et al divulgaba ya una formulación farmacéutica líquida que contiene (A) un anticuerpo anti-TNF α , (B) un tensioactivo, (C) un azúcar y (D) un agente tampón de acetato, e indica que el anticuerpo anti-TNF- α puede ser además adalimumab, Infliximab, certolizumab pegol o golimumab (...)

De acuerdo con Rinaldi et al., la formulación se provee para una concentración de anticuerpo que puede ir de 5 mg/ml a 150 mg/ml por lo que dicho rango anticipa la mayor parte del intervalo planteado por la solicitud en trámite en la reivindicación 8 ya que menciona una formulación bajo una concentración de anticuerpo de 10 a 200 mg/ml y la reivindicación 23 que reclama una formulación con una concentración de anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de 90 a 145 mg/ml (...) De acuerdo con las reivindicaciones 9 – 12 y 23, la formulación farmacéutica en trámite comprende un tensioactivo que preferentemente es polisorbato 80 en una concentración de 0,02 a un 0,1% p/v. Este componente, así como el intervalo de concentración, estaba divulgado previamente por Rinaldi et al (...)

De acuerdo con las reivindicaciones 13 – 15 y 23, la formulación farmacéutica en trámite comprende un azúcar o su derivado en una concentración de 1 a 10% (p/v), por su parte, Rinaldi et al., en el párrafo [00118] establece un intervalo de 1,5%(p/v) a 10%(p/v), lo que de forma clara se encuentra dentro del rango reivindicado y por lo tanto anticipa la materia de la solicitud en estudio (...) En cuanto a la solución tampón, en la formulación en trámite, más particularmente en las reivindicaciones 16 a 18, se establece un buffer de acetato con una concentración en un intervalo de 1 a 50mM y que a su vez presenta un pH de 4,0 a 5,5, esto también se encuentra divulgado por Rinaldi et al (...) En este caso, el intervalo de pH de 5.0 a 5.5 se encuentra incluido al igual que la concentración de 2 a 50 mM de tampón de acetato, por lo que estas características se habrían anticipado a la solicitud en estudio. Por último, y en cuanto a los componentes excluidos de formulación, se observa que si bien no hay claridad al reclamar una materia por los componentes que no contiene, el documento de Rinaldi et al., ya mencionaba que la formulación estaría libre de ácido aspártico, lisina, arginina o mezclas de los mismos (...)

Resolución N° 35943

Ref. Expediente N° NC2018/0013689

Así las cosas, el documento de Rinaldi et al., anticipa la materia incluida en las reivindicaciones colombianas, entendiendo que el anticuerpo que comprende las secuencias SEQ ID Nos: 1-10 corresponden al anticuerpo conocido Infiximab y las cantidades de anticuerpo, surfactantes, azúcares y agente tampón de acetato contenido en la formulación, se encuentra definido de igual manera. Por lo tanto la idea de proveer una formulación farmacéutica líquida estable, que contiene: (A) un anticuerpo o su fragmento de unión a antígeno, (B) un tensioactivo; (C) un azúcar o su derivado, y (D) un tampón que comprende acetato o histidina, era conocida a partir del documento de Rinaldi et al, teniendo en cuenta además, que el anticuerpo infliximab también era conocido como lo demuestran las publicaciones de sus secuencias en NCBI citados en el presente escrito, con lo que se puede afirmar que la solicitud también carece de Nivel inventivo.

Respuesta del solicitante a argumentos de LABORATORIOS LEGRAND S.A.

El solicitante no presentó respuesta a los argumentos mencionados por el Opositor.

Respuesta de la Oficina

Después de revisar los argumentos de la oposición, así como el objeto de la invención propuesto por el solicitante conforme con el objeto reclamado en las reivindicaciones presentes en el radicado N° NC2018/0013689 del 3 de abril de 2023, esta Oficina considera que si bien es cierto que el documento WO2015177057 refiere claramente composiciones que comprenden un anticuerpo que se une a TNF α (adalimumab o infliximab), un tensioactivo de polisorbato, un azúcar, un buffer de acetato. Sin embargo, en este documento no hay referencia de que dicha composición farmacéutica esté libre de cloruro de sodio, ni existe alguna divulgación explícita o deductiva en la que se refiera la no inclusión de cloruro de sodio y el respectivo efecto asociado a la no presencia de este componente, como sí lo menciona la solicitud en estudio. Por el contrario, el desarrollo de la invención divulgada en el documento WO2015177057 refleja que la inclusión de cloruro de sodio en dichas composiciones es una característica fundamental y una persona versada en la materia al revisar dicha información de este arte previo no vería una razón para prescindir de este componente. Por lo tanto, esta Oficina considera que los documentos y argumentos presentados por el opositor no desvirtúan la patentabilidad de la solicitud en estudio.

Que una vez adelantado el trámite contemplado por la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, esta Superintendencia resolvió denegar la patente solicitada bajo el radicado de la referencia mediante la Resolución N° 39752 del 28 de junio de 2021. De igual forma, mediante escrito radicado con el N° NC2021/0010529 de 11 de agosto de 2021, el solicitante presentó recurso de reposición el cual fue resuelto mediante la Resolución N° 73917 del 24 de octubre de 2022 revocando la decisión indicada en precedencia y ordenando regresar al trámite a la etapa de fondo.

Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 206 de 5 de enero de 2023, 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 bajo el radicado N° NC2018/0013689 el 3 de abril de 2023 presentó las reivindicaciones 1 a 15 que reemplazan las originalmente presentadas. Se acepta este último capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

Resolución N° 35943

Ref. Expediente N° NC2018/0013689

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 15 no cumplen los requisitos indicados. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

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.

Determinación del estado de la técnica

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 TNF α 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 TNF α), un sistema buffer de acetato, polisorbato 80 como surfactante y sacarosa como estabilizante (Pág. 16, reiv. 1).

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.

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>

Resolución N° 35943

Ref. Expediente N° NC2018/0013689

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 (NC2018/0013689 del 3 de abril de 2023) 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 polioxietilenado, 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
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 tampón 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



Resolución N° 35943

Ref. Expediente N° NC2018/0013689

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 12 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.

La reivindicación independiente 13 (NC2018/0013689 del 3 de abril de 2023) se 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 polioxietilenado, 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).



Resolución N° 35943

Ref. Expediente N° NC2018/0013689

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 TNF α ?

Sin embargo, el documento D2 divulga composiciones farmacéuticas que comprenden un anticuerpo que se une a TNF α (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, 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.

Adicionalmente, el documento D2 refiere que las composiciones líquidas que comprenden el anticuerpo que se une a TNF α se encuentra en una jeringa dentro de un cartucho (Pág. 7, ln. 3 y 4), anticipando lo reclamado en las reivindicaciones 14 y 15.

Las reivindicaciones dependientes 14 y 15 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.

Respuesta a los argumentos del solicitante

Con respecto a la modificación del pliego reivindicatorio, el solicitante refiere que “(...) Con el fin de subsanar las objeciones presentadas por el examinador, el solicitante presenta un nuevo capítulo reivindicatorio en el cual se han hecho las siguientes correcciones (...) El Examinador indica que la reivindicación 18 no es clara, porque el producto reivindicado debe ser caracterizado por los elementos estructurales y funcionales que le permiten ejercer su función y no por la composición que comprende. El Solicitante, para solventar la presente objeción ha modificado la redacción de la nueva reivindicación 15 (reivindicación 18 previa) de acuerdo con la redacción de la reivindicación 14 (reivindicación 17 previa). La nueva reivindicación 14 (reivindicación 17 previa) se refiere a una jeringa precargada con la formulación farmacéutica de la invención, por lo que también va dirigida a un elemento de naturaleza mecánica que comprende la formulación farmacéutica de la invención, con la diferencia de que dicha reivindicación no ha sido

Resolución N° 35943

Ref. Expediente N° NC2018/0013689

objetada por el Examinador, mientras que la reivindicación 18 previa sí que ha sido objetada. En base a lo anteriormente expuesto, el Solicitante entiende que si se adecúa la redacción de la reivindicación 18 previa de igual manera a cómo está redactada la reivindicación 17 previa (nueva reivindicación 14), la presente objeción quedará solventada. En consecuencia, la nueva reivindicación 15 (reivindicación 18 previa) se ha redactado de la misma manera que la nueva reivindicación 14 (reivindicación 17 previa), haciendo referencia a que el auto-inyector comprende una jeringa precargada llena con la formulación farmacéutica líquida estable definida en el resto de las reivindicaciones que acompañan al presente escrito. Así, el Solicitante respetuosamente considera que la presente objeción ha quedado solventada con el nuevo conjunto de reivindicaciones modificadas que acompañan al presente escrito”.

Esta Oficina considera que en primer lugar, se acepta el capítulo reivindicatorio modificado, puesto que no amplía el objeto de la invención inicialmente presentada, cumpliendo con lo estipulado en el artículo 34 de la Decisión 486. Además, con la redacción del nuevo pliego reivindicatorio y con los argumentos presentados por el solicitante, le asiste la razón del mismo, y en consecuencia, se superan todas las objeciones planteadas anteriormente por esta Oficina, reconociendo la claridad, concisión y sustento descriptivo de las reivindicaciones.

En referencia a la objeción por falta de unidad de invención, el solicitante afirma que “(...) la característica nueva e inventiva que aúna al conjunto de reivindicaciones 1 a 15 que acompaña al presente escrito es la materia de la reivindicación 1 que se refiere a una formulación farmacéutica líquida estable que comprende infliximab y un conjunto de excipientes concretos. Así el resto de las reivindicaciones dependientes de la reivindicación 1, es decir las reivindicaciones 2 a 13, comparten todas ellas dicha característica técnica nueva e inventiva. De la misma manera, la nueva reivindicación 14 (reivindicación 17 previa) que va dirigida a una jeringa precargada que contiene dicha formulación de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, comparte la característica nueva e inventiva y por tanto, presenta unidad de invención con las reivindicaciones dirigidas a la formulación farmacéutica. Adicionalmente, dado que la redacción de la nueva reivindicación 15 (reivindicación 18 original), que va dirigida a un auto-inyector, se ha modificado para adaptarla y hacerla semejante a la redacción de la nueva reivindicación 14, que el examinador ha considerado que presenta unidad de invención con el resto de reivindicaciones de formulación farmacéutica, el Solicitante respetuosamente considera que ahora, la nueva reivindicación 15 modificada, al igual que la reivindicación 14, presenta unidad de invención con el resto de reivindicaciones modificadas.”

Esta Oficina considera que en conexión con el argumento anterior y teniendo en cuenta la aclaración del solicitante en donde el inyector comprende la composición farmacéutica de infliximab, se establece un único concepto inventivo dentro del último pliego reivindicatorio y por consiguiente se supera la objeción presentada anteriormente por esta Oficina y se reconoce la existencia de unidad de invención.

Con respecto a la objeción por falta de nivel inventivo, el solicitante argumenta que “El Solicitante respetuosamente difiere de la opinión de la presente Oficina, y a continuación se exponen los argumentos a favor de la actividad inventiva del nuevo conjunto de reivindicaciones modificadas 1 a 15 que acompañan al presente escrito.

La reivindicación 1 de la presente invención se refiere a:

1. Una formulación farmacéutica líquida estable, que contiene:

(A) infliximab;

(B) un tensioactivo que comprende éster de ácido graso de sorbitán polioxietilenado, éter alquílico de polioxietileno, éter alquilfenílico de polioxietileno, copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno, dodecil sulfato sódico, o una mezcla de dos o más de ellos;

Resolución N° 35943

Ref. Expediente N° NC2018/0013689

(C) un azúcar o su derivado; en donde el azúcar o su derivado (C) comprende sorbitol, manitol, trehalosa, sacarosa o una mezcla de dos o más de ellos, y

(D) un tampón que comprende acetato o histidina, en donde la formulación está libre de NaCl.

En primer lugar, es importante poner de manifiesto que en la propia descripción de la presente invención (ver página 2, párrafo 3) se menciona expresamente lo siguiente (énfasis añadido):

“Sin embargo, en el caso de las formulaciones farmacéuticas líquidas que se han descrito anteriormente que contienen NaCl o KCl como un agente isotónico, pueden surgir problemas tales como precipitación y gelatinización, y cuando la concentración del anticuerpo es tan baja como aproximadamente 50 mg/ml, la frecuencia de administración y el ciclo de administración se pueden limitar.” Adicionalmente, también en la página 16, párrafo 3 de la presente solicitud de patente se menciona lo siguiente (énfasis añadido):

“En una realización de la presente invención, la formulación farmacéutica líquida estable puede estar libre de NaCl, KCl, NaF, KBr, NaBr, Na₂SO₄, NaSCN, K₂SO₄ o similar como una sal metálica. Si la formulación farmacéutica líquida estable contiene estas sales metálicas, en la formulación se puede producir precipitación, y la formulación se puede gelatinizar y puede tener una estabilidad escasa.” Además, la descripción de la presente invención también proporciona ejemplos prácticos que corroboran que la formulación líquida que comprende infliximab y el resto de ingredientes mencionados a las concentraciones reivindicadas, y carece de NaCl, es altamente estable (véanse los Ejemplos 1 a 5 de la solicitud originalmente presentada) (...)

Esta Oficina considera que después de revisar la información contenida en la descripción y en las respuestas del solicitante a los actos administrativos emitidos por esta Oficina, sí existe un efecto técnico asociado a la no presencia de compuestos como cloruros de sales alcalinas (NaCl, KCl) en composiciones farmacéuticas líquidas de anticuerpos anti TNF- α y su incidencia en la mejora de la estabilidad de dichas composiciones, en relación con la información descrita en el estado de la técnica más cercano a la invención (el documento D1), el cual es silencioso en cuanto a este efecto de la solicitud, e incluso, las composiciones divulgadas en el documento D1 comprenden NaCl, lo que es contrario a lo divulgado en la solicitud. Sin embargo, cabe advertir que este efecto técnico no es inesperado ni es sorprendente, porque en primer lugar, existe un estado de la técnica en donde se evidencia la ausencia de NaCl (documento D2) y que dichas composiciones son más estables (como se analizará en los próximos párrafos); y en segundo lugar, si bien el NaCl se emplea como agente isotonzante para preparar composiciones farmacéuticas inyectables, también es de pleno conocimiento en el campo técnico que el NaCl incrementa la fuerza iónica del medio y que a causa de este factor, se incrementa la probabilidad de generar aglomeración o precipitación de dichas moléculas de gran tamaño como los anticuerpos. Por lo tanto, ante la evidencia de que el estado de la técnica ya revela este aparente efecto técnico, se considera que la invención propuesta carece de nivel inventivo, como se detalla más adelante.

Aunado a lo anterior y con respecto al efecto técnico, el solicitante refiere que “(...) Remsima se corresponde con el producto de la presente invención y el mismo es comercializado en Europa. En la ficha técnica de dicho producto (Adjuntamos para referencia del examinador como Anexo 1 la ficha técnica o resumen de las características del producto comercial Remsima) se menciona específicamente que Remsima tiene una estabilidad a largo plazo, es decir, hasta 36 meses y mantiene la estabilidad hasta 28 días a temperatura ambiente (hasta 25 °C) (véase la véase particularmente la página 81, puntos 6.3 y 6.4). Por tanto, la pluma precargada Remsima, tal y como se ha mencionado anteriormente, entra en el ámbito de protección de la nueva reivindicación 1 modificada de la presente solicitud de patente, y en consecuencia, la formulación farmacéutica líquida estable de la reivindicación 1 de la presente invención presenta los mismos efectos

Resolución N° 35943

Ref. Expediente N° NC2018/0013689

técnicos sorprendentes que el producto comercial Remsima, es decir, tiene una estabilidad a largo plazo, es decir, hasta 33 meses y mantiene la estabilidad hasta 28 días a temperatura ambiente (hasta 25 °C)."

Esta Oficina considera que si bien es cierto que se reconoce la estabilidad del Remsira como producto consecuente de la invención propuesta y de la estabilidad de esta composición como reflejo del efecto técnico asociado, esto no significa que dicho efecto sea inesperado o sorprendente y que por el contrario es completamente anticipado por las composiciones divulgadas en el arte previo, particularmente en el documento D2. Esto, porque el documento D2 refiere composiciones que comprenden un anticuerpo anti TNF- α (adalimumab), donde dichas composiciones NO comprenden NaCl referido de manera explícita (Pág. 8, tabla 1, Formulaciones 1, 2 y 3). Como resultado de ello, dichas composiciones refieren ser estables por más de tres meses a 25°C (Pág. 14, tabla "ACCELERATED TEMPERATURE DATA: at 25°C"; Pág. 15, ln. 1 – 4), comparado con los 28 días que refiere el solicitante para las composiciones de la invención propuesta. En consecuencia, el aparente efecto técnico referido por la invención propuesta, se encuentra divulgado en el arte previo y por lo tanto, no es un efecto inesperado o sorprendente como lo pretende demostrar el solicitante.

En referencia a la pertinencia del estado de la técnica citado por la Oficina, el solicitante argumenta que *"Ninguno de los documentos citados por la presente Oficina, específicamente D1 y D2 revelan, sugieren o enseñan que las características técnicas de la formulación líquida estable de la reivindicación 1 de la presente invención, es decir, el conjunto de ingredientes que la conforman, conducirían a que una formulación que comprende infliximab presente una mayor estabilidad a largo plazo, sin presentar problemas de precipitación y gelatinización.*

D1 simplemente recita infliximab como un anticuerpo anti-TNF α y sólo proporciona ejemplos prácticos con respecto a la estabilidad de una formulación que comprende adalimumab. Respecto a la presencia del tampón que comprende acetato o histidina, D1 no proporciona ningún ejemplo que corrobore que dicho tampón de acetato o histidina es eficaz para estabilizar una formulación que comprende infliximab. D1 sólo proporciona ejemplos con respecto a formulaciones que comprenden tampón citrato-fosfato o tampón succinato (véanse los Ejemplos 1 a 16 de D1).

D2 se refiere a una composición farmacéutica líquida que comprende 50 mg/ml de adalimumab y simplemente proporciona ejemplos prácticos que corroboran que una formulación que comprende 50 mg/ml de adalimumab, un tampón que comprende glicina, acetato o arginina, sacarosa y polisorbato tiene una estabilidad similar al medicamento de referencia Humira® que comprende adalimumab, tampón fosfato-citrato, manitol, NaCl y polisorbato. Por otra parte, los ejemplos de D2 muestran exclusivamente que una formulación que comprende adalimumab y tampón acetato, es comparable a efectos de estabilidad con el medicamento de referencia Humira® que comprende adalimumab y tampón fosfato-citrato. Sin embargo, ni el tampón citrato ni el tampón fosfato estabilizan una formulación que comprende infliximab, tal y como se demuestra en los ejemplos incluidos en la presente solicitud de patente. En concreto, una formulación que comprende infliximab y tampón citrato (es decir, el Ejemplo comparativo 3 de la presente invención) y una formulación que comprende infliximab y tampón fosfato (es decir, el Ejemplo comparativo 8 de la presente invención) mostraron precipitación y una forma parecida a la gelatina (véanse la Tabla 1 y la página 38, párrafo 1 de la presente solicitud de patente)."

Esta Oficina considera que con respecto a lo divulgado en el documento D1, se refiere el mismo como el estado de la técnica más cercano al objeto de la invención propuesta conforme al alcance establecido en la reivindicación 1, porque divulga composiciones que

Resolución N° 35943

Ref. Expediente N° NC2018/0013689

comprenden un anticuerpo anti TNF- α (infiximab o adalimumab), polisorbato 80 como tensioactivo éster de ácido graso de sorbitán polioxietilenado, manitol o sorbitol, un buffer de fosfatos, citrato, arginina o lisina y comprende NaCl. Es completamente cierto lo manifestado por el solicitante, en donde expresa que las diferencias entre el objeto de la invención con respecto a las composiciones divulgadas en el documento D1 corresponde a la presencia de acetato como sistema buffer y a la ausencia explícita de NaCl, y que también es cierto que la divulgación de la solicitud refiere que el incremento de la estabilidad de las composiciones se incrementa bajo las dos condiciones diferenciadoras, lo cual es un efecto técnico reconocido por esta Oficina. Sin embargo, dicho efecto técnico no es inesperado o sorprendente, sino que ya es completamente anticipado por lo sugerido en el documento D2.

En concordancia con lo anterior, esta Oficina sí considera que el documento D2 es completamente válido para que la persona técnica versada en la materia pueda inferir lo enseñado en el mismo y aplicarlo sobre otra divulgación (particularmente sobre el documento D1) para llegar al objeto de la invención en estudio de forma evidente. Esto, porque el alcance de la invención propuesta se refiere a que la composición comprende un anticuerpo anti TNF- α sin mencionar una concentración específica o un rango de concentraciones (el documento D2 menciona que es adalimumab entre 1mg/ml y 100mg/ml, preferible 50mg/ml, según la reivindicación 3), un tensioactivo que comprende éster de ácido graso de sorbitán polioxietilenado, éter alquílico de polioxietileno (el documento D2 menciona polisorbato 80 entre 0.001% y 1%, según la reivindicación 6), un azúcar o su derivado que comprende sorbitol, manitol, trehalosa, sacarosa o una mezcla de dos o más de ellos (el documento D2 menciona sacarosa al 10%, según la reivindicación 7), buffer de acetato (el documento D2 menciona buffer de acetato para lograr pH 5.2, según la reivindicación 8) y que la composición NO contenga NaCl (En el documento D2, según las reivindicaciones 8 y 9, así como las formulaciones 1, 2 y 3 de la descripción, no se incluye NaCl).

Por lo tanto, teniendo en cuenta lo divulgado en el documento complementario D2 en relación con las características esenciales, así como en el incremento de la estabilidad de las composiciones divulgadas en este arte previo, es pertinente señalar la falta de nivel inventivo de la composición reclamada en la solicitud.

Finalmente, como refuerzo a la validez de sus argumentos, el solicitante refiere que *“Además, para demostrar que la formulación líquida de la presente invención sigue siendo altamente estable incluso cuando la concentración de infliximab supera los 200 mg/ml, los inventores llevaron a cabo un experimento adicional que se muestra a continuación. En dicho experimento adicional, la concentración ensayada de infliximab fue de 220 mg/ml, y la concentración de tampón fue de 90 mM (...) Brevemente, las conclusiones obtenidas con la formulación del Ejemplo adicional 1 fueron las siguientes:*

- La formulación del Ejemplo adicional 1 mantuvo un excelente nivel de claridad sin apenas turbidez, después de 12 semanas tanto a 5 °C como a 25 °C poniendo de manifiesto la excelente estabilidad de la misma a las concentraciones de infliximab y tampón mencionadas.

- La formulación del Ejemplo adicional 1 mantuvo un nivel muy alto de afinidad de unión a TNF- α , de contenido de inmunoglobulina G intacta y de contenido de cadenas pesadas y cadenas ligeras después de 12 semanas tanto a 5 °C como a 25 °C, demostrando la excelente estabilidad de la formulación a las concentraciones de infliximab y tampón mencionadas.

- La formulación del Ejemplo adicional 1 apenas experimentó cambios en los porcentajes de pico ácido, pico principal y pico básico, y el número de partículas sub-visibles fue bajo después de 12 semanas tanto a 5 °C como a 25 °C, demostrando la excelente estabilidad de la formulación a las concentraciones de infliximab y tampón mencionadas.

Resolución N° 35943

Ref. Expediente N° NC2018/0013689

Por tanto, incluso a una alta concentración de anticuerpo (infiximab 220 mg/ml), la formulación líquida de infiximab reivindicada en la presente invención mostró baja viscosidad y una excelente estabilidad durante el almacenamiento a largo plazo. Por tanto, se ha demostrado la capacidad de conseguir una formulación estable incluso con infiximab y tampón en una amplia gama de concentraciones. Además, dicho efecto en la excelente estabilidad de dicha formulación no puede concebirse, inferirse ni derivarse, de la información descrita en el estado de la técnica citado, D1 y/o D2 (...) Específicamente, se prepararon por separado dos formulaciones, una primera formulación que comprende adalimumab y una segunda formulación que comprende infiximab, difiriendo ambas formulaciones exclusivamente en el anticuerpo anti-TNF α utilizado, ya que ambas formulaciones comprenden los mismos excipientes y a las mismas concentraciones (acetato de sodio 10 mM, sorbitol al 5,0 %, polisorbato 80 al 0,1 % y 100 mg/ml de anticuerpo). Cada formulación se ensayó a 40°C para verificar cualquier cambio en la estabilidad de la formulación dependiendo del tipo de anticuerpo. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla siguiente (...) Por consiguiente, los resultados mostrados en la Tabla anterior demuestran claramente que las formulaciones que tienen la misma composición pueden tener propiedades completamente diferentes dependiendo del tipo de anticuerpo que comprendan. En particular, la formulación de la presente invención mostró propiedades superiores en cuanto a estabilidad durante el almacenamiento a largo plazo cuando contenía infiximab en lugar de adalimumab. Dichos resultados experimentales respaldan aún más el argumento del Solicitante de que el estado de la técnica citado por la presente Oficina, D1 y D2 no enseñan ni dirigen al experto en la materia a desarrollar una formulación farmacéutica que comprende infiximab y el resto de ingredientes de la nueva reivindicación 1, en donde dicha formulación es altamente estable, sin llevar a cabo una ardua experimentación, y más cuando todos los ejemplos descritos en los documentos D1 y D2 del estado de la técnica citados, divulgan formulaciones farmacéuticas que comprenden adalimumab, un anticuerpo completamente diferente del infiximab de la presente invención, que presenta un comportamiento peor en cuanto a estabilidad respecto al infiximab, tal y como se ha demostrado en los resultados mostrados en el presente documento, ver Tabla anteriormente mostrada (...)

Esta Oficina considera que si bien es cierto que esta composición del ejemplo adicional traída por el solicitante es completamente estable, esto no significa que dicho efecto técnico sea inesperado o sorprendente, debido a que las enseñanzas planteadas en los documentos D1 y D2 reseñadas ampliamente en la presente Resolución (exactamente en el análisis de nivel inventivo y en la contestación de los argumentos del solicitante en los párrafos inmediatamente anteriores) permiten de manera inequívoca que una persona versada en la materia logre obtener la invención propuesta, por lo que a pesar de dichos argumentos, se mantiene la objeción por falta de nivel inventivo de la presente solicitud.

Con fundamento en las anteriores consideraciones, la Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE

ARTÍCULO 1: Declarar infundada la oposición presentada por LABORATORIOS LEGRAND S.A de acuerdo con las razones expuestas en la parte considerativa de la presente Resolución.

Resolución N° 35943

Ref. Expediente N° NC2018/0013689

ARTÍCULO 2: 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 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”

ARTÍCULO 3: Notificar el contenido de la presente resolución a CELLTRION INC., y en calidad de Opositor a LABORATORIOS LEGRAND S.A, 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 29 de junio de 2023

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



Firmado digitalmente
por: MARIA DEL
SOCORRO PIMIENTA
CORBACHO
Fecha: 2023.06.29
23:00:44 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.