

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 43755

Ref. Expediente N° NC2021/0005915

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 31 del artículo 3° del Decreto 092 de 2022, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que, mediante Resolución N° 90196 de 21 de diciembre de 2022, la Superintendencia de Industria y Comercio resolvió: (i) declarar fundadas las oposiciones presentadas por LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S., PROCAPS S.A. y LABORATORIOS LEGRAND S.A., y (ii) denegar patente de invención a la creación denominada: ‘COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA LÍQUIDA QUE COMPRENDE SEMAGLUTIDA, UN AGENTE ISOTÓNICO E HISTIDINA’, con fundamento en lo dispuesto en los artículos 14 y 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, al establecer que la invención en estudio no cumplió con el requisito de nivel inventivo.

SEGUNDO: Que, mediante escrito radicado en esta Entidad el 3 de febrero de 2023 con el N° NC2023/0001272, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, la sociedad NOVO NORDISK A/S, por conducto de apoderado, interpuso recurso de reposición contra la citada Resolución con fundamento en los argumentos que a continuación se exponen:

Estado de la técnica y nivel inventivo

En primer lugar, la sociedad recurrente manifiesta su desacuerdo *“frente a todas y cada una de las objeciones de la Resolución No. 90196, toda vez que en dicho análisis no se demostró de manera concluyente que la invención carecía de nivel inventivo...”*. -Negrilla del texto original-.

En seguida, trae a colación algunos de los razonamientos técnicos presentados en la resolución impugnada y explica que *“la presente solicitud corresponde a composiciones farmacéuticas líquidas del péptido GLP-1 semaglutida y que el agente estabilizador usado para dicho péptido es histidina. En este sentido, es de resaltar que la investigación llevada a cabo en esta invención arrojó como característica sorprendente que al incluir la histidina en la composición con semaglutida resulta una formulación con (i) un bajo contenido de proteínas de alto peso molecular (HMWPs), así como (ii) un bajo contenido de formación de impurezas hidrófobas cuando se compara con el caso donde no existe la presencia de histidina (Ejemplos 1-3 de la presente invención)”* - Negrilla del texto original-.

Con respecto al documento D1, la recurrente argumenta que *“con referencia al documento D1, el Señor Examinador argumenta que, es el arte previo más cercano porque divulga una composición farmacéutica acuosa que comprende aproximadamente 1,34 mg/mL de semaglutida, aproximadamente 1,42 mg/mL de fosfato disódico dihidrato,*

Resolución N° 43755

Ref. Expediente N° NC2021/0005915

*aproximadamente 14,0 mg/mL de propilenglicol, aproximadamente 5,5 mg/mL de fenol y tiene un pH de aproximadamente 7.4 (pág. 15, líneas 19 a 34). Sin embargo, reconoce que la diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y las composiciones acuosas divulgadas en el documento D1, consiste en que las formulaciones de la presente invención contienen **histidina a una concentración de 0,5-100 mM** y que el efecto que se logra con esta diferencia es que se obtienen formulaciones con **menor formación de proteínas de alto peso molecular (...)** A este respecto, me permito llamar la atención del Señor Examinador en el hecho que se ha reconocido un efecto técnico sorprendente por parte de la composición reivindicada en la presente solicitud, al incluir la histidina como parte de la composición farmacéutica líquida reclamada. Dicha diferencia no solo permite que la composición aquí definida goce de nivel inventivo, sino que también la hace totalmente distinta de la materia divulgada por D1. Por lo anterior, nada en D1 sugiere ni enseña la materia de la presente invención, ni mucho menos, su ventaja técnica frente al arte previo citado” - Negrilla del texto original-*

*Y, con respecto al documento D2, afirma que “la reivindicación 1 de dicho documento se dirige a una formulación farmacéutica que comprende al menos un péptido y propilenglicol que tiene por concentración final desde 1mg/mL a aproximadamente 100 mg/mL y no de histidina. Esta diferencia es importante y debe ser tenida en cuenta ya que en la composición farmacéutica de la presente solicitud el componente **histidina es imprescindible**. Ahora bien, en la página 27, línea 32, la histidina es mencionada dentro de una lista **amplia de posibles buffers o compuestos amortiguadoras de pH**. Sin embargo, quiero hacer hincapié en el hecho de que bajo las enseñanzas de D2, la histidina se utiliza como amortiguador de pH y en la presente invención el componente para dicho fin es la sal de fosfato descrita plenamente en la reivindicación 1.” -Negrilla del texto original-*

*Por lo anterior, “no hay ningún ensayo o ejemplo en D2 que sugiera o indique a una persona medianamente versada en la materia, la posibilidad de incluir histidina en una composición farmacéutica como las de D1 esperando que el efecto sea encontrar un bajo contenido de formación de HMWPs e impurezas hidrófobas, al no ser que para entenderlo deba dedicar una considerable inversión intelectual y económica y quizás tampoco llegue a la misma conclusión pues no es la respuesta que estaría buscando ya que la única enseñanza para el **uso de histidina es la regulación de pH**; que si bien es cierto, hace parte de las características de estabilidad buscadas en una formulación, lo que se busca con la presente invención es proporcionar una composición líquida que comprenda semaglutida y que la misma pueda ser estable y no solo mediante la regulación del pH, para lo cual ya se considera la sal de fosfatos, , sino que también presente unas características particulares de estabilidad como baja formación de proteínas de alto peso molecular así como de agentes hidrófobos (impurezas) y que esto redunde en alcanzar una vida útil mejorada de la formulación farmacéutica. De hecho, dicha persona versada en la materia, al considerar D2, habría optado por incluir glicilglicina, HEPES o bicina, u otro componente amortiguador, y no histidina.” - Negrilla y subraya del texto original-*

*En vista de las anteriores consideraciones, asegura la recurrente que “el examinador falla en explicar **por qué** una persona versada en la materia, partiendo de las enseñanzas del arte previo, estaría motivada a escoger específicamente la histidina en una composición con semaglutida para llegar al objeto de la presente solicitud con los resultados inesperados aquí demostrados, y mucho menos cuales sería los pasos que dicha persona tendría que realizar para:*

Resolución N° 43755

Ref. Expediente N° NC2021/0005915

1. Decidir, de entre todas las posibles agentes de estabilización de D2, escoger específicamente el excipiente histidina.

(...)

2. Realizar dicha combinación con una expectativa razonable de que dicha combinación produjera los resultados de estabilidad inesperados

Respecto a este último punto, esperar que una persona versada en la materia hubiese esperado llevar a cabo múltiples experimentos **evaluando todas las posibles combinaciones de semaglutida y agentes de estabilización de D2 sin una enseñanza específica que lo hubiera llevado a la combinación ahora reclamada** no sustenta de ninguna manera una expectativa de éxito para llegar de manera obvia a la combinación reivindicada. En este sentido, el versado en la materia se habría enfrentado a cientos de posibilidades combinación de semaglutida con distintos agentes de estabilización de D2 y no específicamente la combinación ahora reclamada en donde el agente de estabilización es histidina. De hecho, según las enseñanzas de D2, el agente preferido es propilenglicol por lo que un versado en la materia se habría guiado por mantener este excipiente como agente de estabilización y no otro excipiente. Por esta razón, a partir del documento D1 el versado en la materia habría optado por combinar la semaglutida con el agente de estabilización preferido descrito en D2 que es propilenglicol, con la expectativa de obtener resultados de estabilidad mejorada. Es más, **en ninguna parte de D2 se describen ensayos de estabilidad que comprendan histidina como agente de estabilización. Todos los ensayos en D2 comprende propilenglicol**. Por esta razón, no existe ninguna razón para pensar que un versado en la materia cambiaría el propilenglicol allí descrito por otro excipiente como histidina con la expectativa de lograr resultados de estabilidad sorprendentes. De esta forma, la combinación de **semaglutida con histidina** como agente de estabilización **solo se concibió por primera vez** por los inventores de la presente invención. Cualquier otra lectura que haga su despacho relacionada con la falta de obviedad de la invención solo es posible mediante un análisis en retrospectiva.” -Negrilla y subrayado del texto original-

A continuación, insiste que “la única forma de demostrar la obviedad de la presente invención es mediante el conocimiento previo ofrecido por la presente invención lo cual evidentemente constituye un **análisis en retrospectiva** el cual no es permitido en un juicioso análisis de nivel inventivo. En otras palabras, **solo conociendo de antemano** la composición reivindicada, un versado en la materia habría encontrado obviedad de la misma al buscar específicamente la histidina como agente de estabilización en el documento D2 y combinarlo con histidina.” -Negrilla del texto original-

Efecto sorprendente de la composición reivindicada

Afirma la recurrente que “la composición de la invención tiene un efecto técnico relacionado con la estabilidad mejorada de las composiciones, en donde la estabilidad puede ser física y/o química y además puede conducir a una vida útil mejorada de la formulación farmacéutica. En particular, la presente invención consiste en aumentar la estabilidad de las composiciones que comprenden semaglutida ya que a lo largo de la experimentación los inventores observaron un aumento en la formación de impurezas a lo largo del tiempo durante el almacenamiento de una composición líquida que comprende semaglutida, por ejemplo, en una jeringa o cartucho precargado. Los inventores han encontrado sorprendentemente que la **adición de histidina a dicha composición conduce a una reducción de proteínas de alto peso molecular e impurezas hidrofóbicas 1 y 2 y, por lo tanto, a un aumento de la estabilidad** de tales

Resolución N° 43755

Ref. Expediente N° NC2021/0005915

composiciones. Específicamente, el ejemplo 1 del Capítulo Descriptivo de la invención muestra que cuando la histidina está presente en una composición farmacéutica líquida que comprende semaglutida, se forman menos proteínas de alto peso molecular (HMWP) (Tabla 2), menos impurezas hidrofóbicas 1 (Tabla 3) y menos impurezas hidrofóbicas 2 (Tabla 4) en comparación con la composición farmacéutica líquida que comprende semaglutida y no histidina. Una concentración más baja de HMWP e impurezas hidrofóbicas 1 y 2 corresponde a una mejor estabilidad, es decir, la composición es químicamente más estable cuando la histidina está presente con y sin exposición a la luz. (...)

En conclusión, afirma que *“los ejemplos demuestran que la presencia de histidina en las formulaciones da como resultado una menor formación de proteínas de alto peso molecular HMWP, así como una menor formación de impurezas hidrofóbicas 2 en comparación con la misma formulación sin histidina. Por todo lo anterior, es completamente claro que la presente invención tiene un efecto técnico asociado a las características esenciales de la invención, las cuales no son divulgadas en D1 ni D2. Por lo tanto, para determinar si una invención no es obvia, es necesario que se realice un análisis objetivo de las divulgaciones previas del estado de la técnica y no influenciados por el conocimiento que ya se tiene de la invención que se está evaluando.”*

TERCERO: Que, conforme a lo establecido en el inciso segundo del artículo 79 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo y en el numeral 5.3.1., del Capítulo Quinto del Título I de la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, mediante Oficio N° 8081 de 15 de mayo de 2023, se corrió traslado a las sociedades LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S., PROCAPS S.A. y LABORATORIO LEGRAND S.A., en su calidad de opositoras, para que, si lo estimaran conveniente, hicieran valer sus argumentaciones en relación con el recurso interpuesto por la sociedad solicitante NOVO NORDISK A/S., y las pruebas allí aportadas.

CUARTO: Que, mediante escrito radicado en esta Entidad el 23 de mayo de 2023, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, LABORATORIOS LEGRAND S.A., presentó argumentos relacionados con el recurso presentado por NOVO NORDISK A/S, los cuales a continuación se sintetizan:

- **Las reivindicaciones modificadas**

La sociedad opositora manifiesta que *“las reivindicaciones modificadas, continúan abarcando materia técnica que excede lo ejemplificado y argumentado por el Sr. Recurrente, dando un número indeterminado de posibles composiciones, al permitir incluir cualquier agente de isotonicidad con cualquier buffer de fosfatos en presencia de semaglutida e histidina. (...). Por lo tanto, y como se observa en la argumentación del recurrente, existe ambigüedad en la formulación propuesta en el uso de propilenglicol, que en la reivindicación 6 es incluido como agente de isotonicidad, pero que, según el recurso presentado, su ausencia es prueba sustancial de la diferencia con D2. (...). Por lo tanto, las reivindicaciones modificadas no deberían ser aceptadas al no cumplir con los criterios de claridad, concisión y soporte en la descripción según el Art. 30 de la D. 486.”*

- **Arte previo y nivel inventivo**

La opositora argumenta que:

Resolución N° 43755

Ref. Expediente N° NC2021/0005915

“...debe contemplarse que en el campo de formulaciones acuosas que contienen proteínas terapéuticas los principales objetivos de su formulación es lograr que exhiben una menor cantidad de impurezas y una alta estabilidad. Al respecto, se ha documentado que la histidina es un excipiente versátil pues actúa como buffer, estabilizante y mejora las propiedades de las composiciones de baja viscosidad, como lo menciona Falconer, 2019:

(...).

Teniendo en cuenta que la semaglutida es un análogo del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1), es claro que para una persona versada en la materia con interés en proveer composiciones líquidas con péptidos que presenten mejor estabilidad habría sido natural a partir de las enseñanzas del estado de la técnica incluir Histidina como un excipiente en las composiciones líquidas de semaglutida.

(...).

De acuerdo a lo anterior, se considera que una persona versada en la materia a partir del documento D1 podría haber propuesto formulaciones de semaglutida que además incluyeran histidina con un buen resultado de estabilidad, en especial teniendo en cuenta la gran versatilidad y utilidad de la Histidina ya documentada por varios investigadores como se ha presentado en el presente escrito.”

(...).

Como hemos visto, es claro que D1 consiste en una formulación idéntica a la presentada en la solicitud denegada, con la única diferencia que no divulga explícitamente la incorporación de histidina como estabilizador. Hecho indiscutible, y del cual parte cualquier análisis de nivel inventivo.

(...).

...el documento D2 puede considerarse de igual manera cercano a la materia divulgada, el cual ya resolvía el problema técnico objetivo de proveer estabilidad a proteínas y péptidos tales como GLP-1, que son ampliamente conocidos. De hecho, los GLP-1 y sus análogos, comparten características estructurales y funcionales que les dan propiedades muy similares entre sí, lo que para un técnico medio versado en la materia sugeriría que cualquier formulación de un análogo de GLP-1 fuera igualmente funcional y efectiva para otro GLP-1.

(...).

En principio y según los postulados del Recurrente, podría pensarse que dicha diferencia es sustancial para indicar que se tratan de compuestos diferentes en la técnica, sin embargo, es importante observar la secuencia aminoacídica de los dos compuestos para entender su estrecha cercanía, tanto estructural como funcional y por lo tanto, concluir que son moléculas que pueden y de hecho son intercambiables entre sí, comportándose prácticamente igual para cualquier técnico medio versado en la materia, veamos:

Secuencia de aminoácidos de:

Semaglutide	HXEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVRGRG
Liraglutide	HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVRGFG

Como se observa, la similitud entre los dos análogos salta a la vista teniendo solo un intercambio del aminoácido A en la posición 8 por Aib=X, pero permaneciendo igual en longitud, estructura general y función.

Resolución N° 43755

Ref. Expediente N° NC2021/0005915

Por lo tanto es claro que, si bien, la existencia de los dos análogos Semaglutide y Liraglutide establece una diferencia en cuanto a actividad se refiere, que es lo deseable, su comportamiento en cualquier formulación debería ser semejante, al ser ambos análogos de GLP-1, con una estructura similar que favorece de hecho su intercambiabilidad, hecho que no es controvertido por la información provista por el Recurrente y menos aún por la información científica actualmente aceptada.

(...)

Así las cosas, es claro que el documento D2 ya divulgaba formulaciones de análogos de GLP-1 (tales como Liraglutida o Semaglutida) que incluyen tanto el amortiguador, como un agente de isotonicidad e histidina y que las proporciones de los mismos se encontraban igualmente divulgadas, y que el documento D1, ya especificaba formulaciones de Semaglutida para el momento de la solicitud prioritaria, lo que hubiera motivado a un técnico medio versado en la materia a combinar los dos documentos dando como resultado la materia reivindicada.”

QUINTO: Que para resolver el recurso interpuesto, de conformidad con el artículo 80 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo, se atenderán “(...) todas las peticiones que hayan sido oportunamente planteadas y las que surjan con motivo del recurso”.

Antecedentes administrativos

El caso bajo revisión corresponde a una solicitud tramitada con el radicado bajo el N° NC2021/0005915 del 5 de mayo del 2021, requerida en una oportunidad durante la etapa de examen de patentabilidad, mediante el Oficio N°5675 del 22 de abril de 2022, en virtud de lo dispuesto del artículo 45 de la Decisión 486.

En el único requerimiento de fondo, la Dirección de Nuevas Creaciones informó a la solicitante que la modificación radicada el 27 de enero de 2022, bajo el número NC2021/0005915, no se aceptaba por no cumplir con el pago de la tasa correspondiente, advirtiéndole que el estudio se basaría en el capítulo reivindicatorio conformado por 15 reivindicaciones, presentado el 5 de mayo de 2021, bajo el radicado N° NC2021/0005915. Así mismo, se formularon objeciones al título de la solicitud, a la claridad y concisión de las reivindicaciones -al definir los elementos de la composición por su función, al definir la jeringa o el cartucho por su contenido y al definir el kit de partes sin incluir sus características técnicas-; y, adicional a ello, se explicó que en el estado de la técnica existían documentos por medio de los cuales era posible anticipar por nivel inventivo las características de la formulación de semaglutida, bajo las enseñanzas de la pareja documental WO2017186896 -D1- y WO2005049061-D2-.

Posterior a ello, el 25 de julio de 2022 la solicitante dio respuesta al requerimiento y presentó modificaciones al capítulo reivindicatorio, sin embargo, la Superintendencia consideró que no se podían dar por superados los impedimentos para la concesión del derecho exclusivo y decidió denegar la patente para las reivindicaciones 1 a 13, al considerar que la materia no cumplió con el requisito de nivel inventivo, en virtud de las enseñanzas de los documentos D1 y D2, de conformidad con las prescripciones del artículo 18 de la Decisión 486 de 2000.

Normativa aplicable

Resolución N° 43755

Ref. Expediente N° NC2021/0005915

El artículo 45 de la Decisión 486 establece la obligatoriedad de notificar el examen de fondo cuando la Oficina advierta que la invención no es patentable, además prevé la consecuencia jurídica en el evento en que la respuesta no supere los impedimentos para la concesión, en los siguientes términos:

***“Artículo 45.-** Si la oficina nacional competente encontrara que la invención no es patentable o que no cumple con alguno de los requisitos establecidos en esta Decisión para la concesión de la patente, lo notificará al solicitante. Este deberá responder a la notificación dentro del plazo de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación. Este plazo podrá ser prorrogado por una sola vez por un período de treinta días adicionales.*

(...).

Si el solicitante no respondiera a la notificación dentro del plazo señalado, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, la oficina nacional competente denegará la patente.”

Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de composiciones farmacéuticas líquidas que comprenden semaglutida e histidina (pág. 1, líneas 16 y 17). Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea una composición farmacéutica líquida de acuerdo con la modalidad 1, que comprende semaglutida, un agente isotónico e histidina (pág. 8, líneas 8 y 9).

Modificaciones presentadas con el recurso

En primer lugar, es de advertir que el artículo 34 de la Decisión 486 es claro al establecer que *“el solicitante de una patente podrá pedir que se modifique la solicitud en cualquier momento del trámite. La modificación no podrá implicar una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.”*

En relación con la facultad que otorga el mencionado artículo 34 para modificar la solicitud en cualquier estado del trámite, el Tribunal Andino de Justicia ha señalado que *“(...) la solicitud se modifica a través de una nueva presentación de las reivindicaciones, aclarando determinados aspectos de la descripción del invento o reformando todo aquello que pueda dar lugar a objeciones totales o parciales por parte de la Administración.”*¹

En cuanto al ámbito y alcance de la modificación, el mismo Tribunal ha expresado que *“la única limitación impuesta al solicitante respecto de la modificación consiste en que ésta no debe implicar una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada. Contrario sensu, la modificación de la solicitud podrá concretar el invento o reducir el alcance de las reivindicaciones, sin importar cuál haya sido la redacción originariamente propuesta; por lo que aun cuando el cambio sea sustancial con relación a las reivindicaciones iniciales, lo único relevante viene a ser que las nuevas*

¹ TRIBUNAL DE JUSTICIA DE LA COMUNIDAD ANDINA. Proceso 31-IP-2011. P. 11.

Resolución N° 43755

Ref. Expediente N° NC2021/0005915

reivindicaciones puedan seguir siendo sustentadas racionalmente con fundamento en la descripción contenida en la solicitud inicial.”²

En el caso bajo revisión, la sociedad recurrente presenta con el memorial del recurso un nuevo capítulo reivindicatorio, bajo el radicado N° NC2023/0001234 del 2 de febrero de 2023, con el fin de que sea considerado al decidir sobre la patentabilidad de la materia. Al respecto, este Despacho considera lo siguiente:

El alcance de la materia reclamada se circunscribe a la única reivindicación independiente (1) en la categoría inventiva de producto, que reclama: *“Una composición farmacéutica líquida que comprende 0,1-15 mg/mL semaglutida, un amortiguador, un agente isotónico e histidina, en donde la concentración de histidina es 0,5-15 mM, el amortiguador es un amortiguador de fosfato en una concentración de 0,01 – 50 mM, y el pH de la composición está en el intervalo de 7,0-7,8.”* En donde las reivindicaciones 2 a 11 corresponden a modalidades preferidas de la composición reclamada en la reivindicación 1.

En cuanto al sustento de la modificación al capítulo reivindicatorio, se aclara que las modalidades preferidas del antecedente y en especial el ejemplo 1 se encuentran dentro del alcance del nuevo pliego reivindicatorio. Adicional a ello, la composición ahora reclamada se encuentra racionalmente divulgada en el solicitud inicial, por ejemplo, en apartes descriptivos tales como *“la composición comprende semaglutida en una concentración de 0,5-15 mg/ml, histidina en una concentración de 0,5-15 mM, un tampón fosfato y propilenglicol, en donde el pH de la composición está en el intervalo de 6,0-10,0”* (Pág. 1, líneas 20 a 23).

Así entonces, se tendrá en cuenta la modificación allegada con el escrito del recurso, debido a que se ajusta a las prescripciones del artículo 34 de la Decisión 486, en la medida que no constituye ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial y se acompaña del pago de la tasa correspondiente por concepto de modificaciones voluntarias, según recibo 147571 del 2 de febrero de 2023 que obra en el sistema SIPI.

Claridad, concisión y sustento de las reivindicaciones

De acuerdo con el artículo 30 de la Decisión 486, *“las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción”*.

De la anterior disposición andina claramente se desprende que no solo es exigible que las reivindicaciones de la solicitud sean claras, sino que también deben definir la materia, ser concisas y tener soporte descriptivo. Sin embargo, una vez revisado el contenido del capítulo reivindicatorio este Despacho encuentra que las mismas no se ajustan a lo legalmente establecido.

² Ibidem. P. 11.

Resolución N° 43755

Ref. Expediente N° NC2021/0005915

En efecto, es preciso indicar que el enlazador de la reivindicación independiente (1) es de tipo abierto por lo que el alcance de la materia reclamada incluye cualquier composición farmacéutica que contenga 0,1 a 15 mg/mL semaglutida, un fosfato en una concentración de 0,01 a 50 mM, histidina en una concentración de 0,5 a 15 mM y un agente isotónico (sin importar su naturaleza química), sin limitar los demás excipientes que se puedan incluir la formulación, ni siquiera otros estabilizantes, por lo que el efecto descrito para un par de composiciones que comprende estos componentes no sería extrapolable a esa cantidad casi infinita de composiciones, tal como bien lo argumenta la sociedad opositora.

Resultado del análisis de Nivel Inventivo

Respecto a lo argumentado por la recurrente sobre este particular, en primer lugar, es importante aclarar que de acuerdo con el artículo 18 de la Decisión 486 se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.

Ahora bien, en el presente caso se observa que el estado de la técnica puesto en consideración para apreciar el nivel inventivo divulga un objeto concebido en el mismo campo técnico o está dirigido a alcanzar el mismo objetivo de la invención reivindicada y, por lo tanto, presenta características técnicas similares; en consecuencia, no cumple con lo establecido en el mencionado artículo 18.

En efecto, verificado el análisis de nivel inventivo presentado en la Resolución impugnada se observa que los documentos citados: WO2017186896 -D1- y WO2005049061 -D2-, pertenecen al campo técnico de la invención y fueron publicados con anticipación a la fecha de la prioridad reivindicada del 26 de octubre de 2018.

- Estado de la técnica más cercano a la invención

Se advierte que el documento D1 revela una solución acuosa que comprende 1,34 mg/ml de semaglutida, 1,42 mg/ml de fosfato disódico dihidrato, 14,0 mg/ml de propilenglicol, 5,5 mg/ml de fenol y presenta un pH de 7.4 (Ensayo clínico: Materiales y métodos)

- Diferencia entre la invención y el documento más cercano

Sobre este particular, se corrobora que la única diferencia técnica entre la materia reclamada y la única reivindicación independiente de la categoría inventiva de producto consiste en que la solicitud define la presencia del excipiente histidina en una concentración entre 0,5 a 15 mM mientras que el documento D1 no hace referencia al excipiente.

- Efecto técnico asociado a la diferencia

Se ratifica que el efecto técnico asociable a la presencia del excipiente histidina en una concentración entre 0,5 a 15 mM consiste en obtener composiciones de semaglutida que presentan una menor formación de proteínas de alto peso molecular (HMWP) e impurezas hidrófobas, durante el almacenamiento. En este punto, es oportuno aclarar que la Entidad, aunque ha reconocido la existencia de un efecto asociable con la diferencia identificada (presencia de histidina), contrario a lo argumentado por la sociedad

Resolución N° 43755

Ref. Expediente N° NC2021/0005915

recurrente, este efecto nunca ha sido considerado inesperado o sorprendente como lo indica en su escrito.

- **Problema técnico objetivo**

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede replantear así: ¿Cómo obtener composiciones de semaglutida que presenten una menor formación de proteínas de alto peso molecular (HMWP) e impurezas hidrófobas, durante el almacenamiento que aquellas reveladas en el documento D1?

- **Solución al problema técnico resulta obvia a partir del estado de la técnica**

Ahora bien, dado que el aporte técnico del documento D2 consiste en sugerir la presencia de la **histidina**, al ser simultáneamente agente buffer y estabilizante en una concentración de 1.55 mg/ml, tal como lo argumenta la sociedad opositora, aunque sea cierto que el antecedente no hace mención específica ni a la disminución en la formación de HMWPs e impurezas hidrófobas ni a ensayos de estabilidad que comprendan histidina -como lo afirma la sociedad recurrente-; y que, además, el documento complementario revela que: **a.)** la histidina es uno de los **tres agentes estabilizantes** preferidos junto con el imidazol y arginina para la elaboración de composiciones que comprende el péptido Arg³⁴,Lys²⁶(N-ε-(γ-Glu(N-α-hexadecanoil))) -GLP-1(7-37), conocido agonista del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) denominado liraglutida -un derivado peptídico estructural y funcional relacionado con la semaglutida, tal como lo indica la sociedad opositora-, y **b.)** que la selección del agente isotónico incluido las composiciones más preferidas de la solicitud (propilenglicol) permite un desempeño adecuado en la prueba de obstrucción de esta composiciones y aunque se utilice una aguja de baja calibre como G31 (Estudio de uso simulado), este Despacho ratifica que la selección de la histidina como agente buffer y estabilizante junto con el propilenglicol (como agente isotónico no estabilizador -como lo argumenta la recurrente) para composiciones de semaglutida o de otro agonista del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) **de origen peptídico** para administración intravenosa resultan obvias a la luz de las enseñanzas en conjunto de la pareja documental D1 y D2.

- **Pruebas técnicas aportadas**

En primer lugar, es necesario indicar que el capítulo descriptivo de la solicitud respecto a las composiciones desarrolladas para minimizar la formación de impurezas, tales como HMWP u otras impurezas no convenientes refiere que *“en algunas modalidades, la composición de la invención comprende opcionalmente un conservante, por ejemplo, fenol en una concentración de hasta 10 mg/ml, tal como 5,5 mg/ml de fenol. En algunas modalidades, la composición comprende fenol en una concentración de 0,1 mg/ml a 5,5 mg/ml”* (Pág. 03, líneas 23 a 26). De donde, se advierte que **la presencia del fenol en la composiciones de la solicitud no le confiere “deletéreo” a las composiciones de semaglutida e histidina**, tal y como ahora lo argumenta la sociedad recurrente (Ver. tabla 9, recuadro rojo), y además es contradictorio con lo demostrado en las restantes pruebas técnicas estabilidad presentadas en las tablas 5 (Formación de HMWP en composiciones de semaglutida en condiciones dadas), 6 (Formación de impurezas hidrófobas 2 en composiciones de semaglutida en condiciones dadas), 7 (Formación de impurezas hidrófobas 1 en composiciones de semaglutida en condiciones dadas) y 8 (Resumen de la estabilidad química expresada como % del aumento por mes para HMWP, impurezas hidrófobas 1 e impurezas hidrófobas 2), así:

Resolución N° 43755

Ref. Expediente N° NC2021/0005915

Tabla 9 de la solicitud

Histidina 10 mM (sí/no)	Empaque primario (PFS/cartucho)	Fenol (mg/ml)	Exposición a la luz (sí/no)	Tiempo de retraso (horas)
No	PFS	0	No	>166
No	Cartucho	0	No	>166
Sí	PFS	0	No	>166
Sí	Cartucho	0	No	>166
Sí	Cartucho	0	Sí	>166
No	Cartucho	5,5	No	100
No	PFS	5,5	No	97
No	Cartucho	5,5	Sí	50
Sí	Cartucho	5,5	No	>166
Sí	PFS	5,5	No	149
Sí	Cartucho	5,5	Sí	>166
No	Cartucho	0,1	No	>166
Sí	Cartucho	0,1	No	>166

Tabla 5 de la solicitud

Histidina 10 mM (sí/no)	Empaque primario (PFS/cartucho)	Fenol (mg/ml)	Exposición a la luz (sí/no)	HMWP (%) durante el almacenamiento a 37 °C (meses)			
				0	1	2	3
No	PFS	0	No	0,1	0,6	0,8	0,9
No	Cartucho	0	No	0,1	0,2	0,3	0,5
Sí	PFS	0	No	0,1	0,2	0,7	0,5
Sí	Cartucho	0	No	0,1	0,2	0,3	0,5
Sí	Cartucho	0	Sí	0,2	0,3	0,5	0,7
No	Cartucho	5,5	No	0,2	2,0	3,9	5,8
No	PFS	5,5	No	0,2	2,3	4,4	6,2
No	Cartucho	5,5	Sí	0,4	2,3	4,1	6,2
Sí	Cartucho	5,5	No	0,1	0,3	0,6	1,3
Sí	PFS	5,5	No	0,1	0,4	1,0	2,0
Sí	Cartucho	5,5	Sí	0,2	0,4	1,0	1,8
No	Cartucho	0,1	No	0,1	0,2	0,4	0,5
Sí	Cartucho	0,1	No	0,1	0,2	0,3	0,5

Tabla 6 de la solicitud

Histidina 10 mM (sí/no)	Empaque primario (PFS/cartucho)	Fenol (mg/ml)	Exposición a la luz (sí/no)	Impurezas hidrófobas 2 (%) durante el almacenamiento a 37 °C (meses)			
				0	1	2	3
No	PFS	0	No	0,1	0,6	0,7	1,0
No	Cartucho	0	No	<0,1	0,3	0,5	0,6
Sí	PFS	0	No	<0,1	0,3	0,6	0,8
Sí	Cartucho	0	No	<0,1	0,2	0,4	0,5
Sí	Cartucho	0	Sí	0,1	0,3	0,5	0,6
No	Cartucho	5,5	No	<0,1	1,4	2,7	4,0
No	PFS	5,5	No	0,1	1,7	2,9	4,4
No	Cartucho	5,5	Sí	0,2	1,6	2,8	4,7
Sí	Cartucho	5,5	No	<0,1	0,2	0,6	1,3
Sí	PFS	5,5	No	<0,1	0,3	1,4	1,4
Sí	Cartucho	5,5	Sí	0,1	0,4	0,9	1,5
No	Cartucho	0,1	No	<0,1	0,2	0,4	0,6
Sí	Cartucho	0,1	No	<0,1	0,2	0,4	0,4

Tabla 7 de la solicitud

Histidina 10 mM (sí/no)	Empaque primario (PFS/cartucho)	Fenol (mg/ml)	Exposición a la luz (sí/no)	Impurezas hidrófobas 1 (%) durante el almacenamiento a 37 °C (meses)			
				0	1	2	3
No	PFS	0	No	1,6	3,0	4,5	5,8
No	Cartucho	0	No	1,6	2,8	4,3	5,6
Sí	PFS	0	No	1,5	2,5	3,7	5,0
Sí	Cartucho	0	No	1,5	2,4	3,7	4,8
Sí	Cartucho	0	Sí	1,5	2,5	3,8	4,9
No	Cartucho	5,5	No	1,7	3,2	5,3	6,7
No	PFS	5,5	No	1,7	3,4	5,5	6,9
No	Cartucho	5,5	Sí	1,7	3,4	5,5	6,9
Sí	Cartucho	5,5	No	1,6	2,6	4,0	5,4
Sí	PFS	5,5	No	1,6	2,7	4,4	5,4
Sí	Cartucho	5,5	Sí	1,6	2,7	4,2	5,5
No	Cartucho	0,1	No	1,5	2,8	4,4	5,6
Sí	Cartucho	0,1	No	1,5	2,5	3,8	4,8

Tabla 8 de la solicitud

Empaque primario (PFS/cartucho)	Fenol (mg/ml)	Histidina 10 mM (sí/no)	Exposición a la luz (sí/no)	HMWP (%/mes)	Impurezas hidrófobas 1 (%/mes)	Impurezas hidrófobas 2 (%/mes)
Cartucho	0	No	No	0,13	1,32	0,17
Cartucho	0	Sí	No	0,13	1,10	0,14
Cartucho	0	Sí	Sí	0,17	1,12	0,17
Cartucho	0,1	No	No	0,14	1,36	0,17
Cartucho	0,1	Sí	No	0,13	1,09	0,11
Cartucho	5,5	No	No	1,83	1,67	1,27
Cartucho	5,5	No	Sí	1,88	1,73	1,44
Cartucho	5,5	Sí	No	0,38	1,25	0,39
Cartucho	5,5	Sí	Sí	0,53	1,29	0,46
PFS	0	No	No	0,25	1,38	0,27
PFS	0	Sí	No	0,17	1,14	0,23
PFS	5,5	No	No	1,96	1,73	1,38
PFS	5,5	Sí	No	0,62	1,28	0,49



Resolución N° 43755

Ref. Expediente N° NC2021/0005915

Por lo que se encuentra que la adición de otro estabilizante (fenol) en las formulaciones de semaglutida de la solicitud **no involucra un efecto desestabilizante sino que este por sí solo no es suficiente para estabilizar totalmente la composición que contenían semaglutida** (0,5 mg/ml), propilenglicol (18,5 mg/ml), dihidrato de hidrogenofosfato disódico (1,42 mg/ml) del ejemplo 1 (cuando se somete a exposición a la luz -el factor inductor de degradación para estas composiciones-), **como sí lo logra la histidina a una concentración de 10nM**. (Ver tabla 9; recuadros negro vs rojo y azul).

Ahora, respecto a la capacidad individual de la histidina (10nM) de controlar la generación de impurezas hidrófobas 1 y 2 se verifica en las tablas 2 a 4 no mutiladas de la solicitud -que se encuentra en el documento de prioridad EP 19158226.1 invocado-, que el citado excipiente aunque mejora la estabilidad de las composiciones, cuando estas se exponen a la luz (recuadros rojos) **no logra estabilizar completamente la generación ni de proteínas de alto peso molecular -HMWP- ni de impurezas hidrofóbicas producto de la exposición** (Ver recuadros negros vs azules y rojos -Condiciones 37°C vs 37°C + light-), así:

Table 2. HMWP formation in semaglutide compositions under given conditions.

Conditions	Composition no.	HMWP(%)			
		0 weeks	4 weeks	8 weeks	12 weeks
30°C	1 (no histidine)	0.1	0.3	0.4	-
	2 (10 mM histidine)	0.1	0.2	0.2	-
37°C	1 (no histidine)	0.1	0.4	0.7	0.9
	2 (10 mM histidine)	0.1	0.2	0.3	0.4
37°C + light	1 (no histidine)	0.2	0.8	0.8	-
	2 (10 mM histidine)	0.1	0.3	0.6	-

Table 3. Formation of Hydrophobic Impurities 2 in semaglutide compositions under given conditions.

Conditions	Composition no.	Hydrophobic Impurities 2 (%)			
		0 weeks	4 weeks	8 weeks	12 weeks
30°C	1 (no histidine)	<0.1	0.2	0.7	-
	2 (10 mM histidine)	<0.1	0.1	0.2	-
37°C	1 (no histidine)	<0.1	0.3	0.8	1.1
	2 (10 mM histidine)	<0.1	0.1	0.4	0.4
37°C+light	1 (no histidine)	0.1	0.8	0.8	-
	2 (10 mM histidine)	0.1	0.4	0.5	-

Table 4. Formation of Hydrophobic Impurities 1 in semaglutide compositions under given conditions.

Conditions	Composition no.	Hydrophobic Impurities 1 (%)			
		0 weeks	4 weeks	8 weeks	12 weeks
30°C	1 (no histidine)	1.6	2.3	2.8	-
	2 (10 mM histidine)	1.5	1.8	2.1	-
37°C	1 (no histidine)	1.6	3.0	4.6	5.7
	2 (10 mM histidine)	1.5	2.5	3.3	4.5
37°C+light	1 (no histidine)	2.3	5.0	6.1	-
	2 (10 mM histidine)	1.6	2.7	3.6	-

Por lo que, contrario a lo argumentado por la recurrente, el producto reclamado no presenta un efecto técnico sorprendente respecto a la anterioridad D1, no corresponde a un salto cualitativo a la regla técnica y además resulta obvio respecto a las enseñanzas en conjunto de la pareja documental D1 y D2.

Resolución N° 43755

Ref. Expediente N° NC2021/0005915

No se presenta un análisis de tipo retrospectivo

De acuerdo con lo hasta aquí expuesto, no es cierto que se haya efectuado un ‘*análisis hindsight*’ o de tipo retrospectivo a la invención objeto de la denegación.

En efecto, contrario a lo argumentado por la recurrente, el estado de la técnica publicado con anterioridad a la fecha de la solicitud de prioridad invocada (26 de octubre de 2018) y citado en el examen de patentabilidad anticipa las composiciones de semaglutida, propilenglicol y fosfato a través del documento D1 y el que además mediante el documento D2 sugiere implícitamente la selección de la histidina como agente doble (estabilizante y buffer) para incluir en cualquier composición de un agonista del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) **de origen peptídico** para administración intravenosa, como el principio activo de la solicitud (semaglutida), razón por la que se considera que los argumentos de la recurrente carecen de fundamento técnico.

Así pues, concluye el Despacho que las enseñanzas del estado de la técnica son suficientes para derivar las composiciones aquí reclamadas, sin un ejercicio real de actividad inventiva y sin acudir a un examen de tipo retrospectivo, por lo que se corrobora que la solicitud no merece el privilegio solicitado de acuerdo con lo previsto en los artículos 14 y 18 Decisión 486.

Con fundamento en las anteriores consideraciones,

RESUELVE

ARTÍCULO 1: Confirmar la Resolución N° 90196 de 21 de diciembre de 2022, de acuerdo con las razones anteriormente expuestas.

ARTÍCULO 2: Notificar el contenido de la presente Resolución a NOVO NORDISK A/S en calidad de solicitante y a LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S., PROCAPS S.A., y LABORATORIOS LEGRAND S.A., en calidad de opositores, advirtiéndoles que contra ella no procede recurso alguno.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los 31 de julio de 2023

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



Firmado digitalmente
por: MARIA DEL
SOCORRO PIMIENTA
CORBACHO
Fecha: 2023.07.31
17:01:06 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.