

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 66427

Ref. Expediente N° NC2021/0000087

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 7 de enero de 2021 con el N° NC2021/0000087, por LABORATOIRE FRANCAIS DU FRACTIONNEMENT ET DES BIOTECHNOLOGIES, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada: "COMBINACIÓN DE FACTOR VII Y DE UN ANTICUERPO BIESPECÍFICO DIRIGIDO CONTRA LOS FACTORES IX Y X", que corresponde a la solicitud internacional PCT/FR2019/051456 del 14 de junio 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. 5014 de 27 de marzo 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 presentó junto a la respuesta radicada el 11 de agosto de 2023 bajo el No. NC2021/0000087, las nuevas reivindicaciones 1 a 5 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.

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 5 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 composiciones farmacéuticas útiles para el tratamiento de un trastorno de la coagulación, tal como la hemofilia A, especialmente en pacientes que presentan una hemofilia de tipo A con desarrollo de anticuerpos inhibidores del factor VIII (pág. 1, líneas 4 a 9).

Resolución N° 66427

Ref. Expediente N° NC2021/0000087

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio proporciona una composición farmacéutica que comprende: a. factor VII transgénico, y b. un anticuerpo multiespecífico, preferentemente biespecífico, dirigido contra el factor IX y el factor X, tal como por ejemplo, emicizumab (pág. 4, líneas 24 a 30).

Reivindicaciones

En virtud de lo dispuesto en el artículo 30, de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina que señala:

“Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. Las reivindicaciones podrán ser independientes o dependientes. Una reivindicación será independiente cuando defina la materia que se desea proteger sin referencia a otra reivindicación anterior. Una reivindicación será dependiente cuando defina la materia que se desea proteger refiriéndose a una reivindicación anterior. Una reivindicación que se refiera a dos o más reivindicaciones anteriores se considerará una reivindicación dependiente múltiple”.

Las reivindicaciones presentan las siguientes observaciones:

La reivindicación 1 no es clara, porque aparentemente se pretende reclamar una composición farmacéutica, pero no se observan características técnicas relacionadas con los excipientes que así la soporten.

Adicionalmente, la reivindicación 1 no es concisa cuando reclama: *“Factor VII transgénico (...), y un anticuerpo multiespecífico dirigido contra el factor IX y el factor X.”*, ya que con esta definición general se podrían presentar múltiples opciones de diferentes composiciones que no encuentran sustento en el capítulo descriptivo.

Las reivindicaciones 2 y 3 no son claras cuando reclaman: *“en la que dicho factor VII transgénico es un factor VII humano procedente de una producción por células epiteliales de las glándulas mamarias de un mamífero no humano transgénico”* y *“en la que dicho mamífero transgénico es el conejo”*, ya que estas no son características técnicas que definan la composición sino que más bien correspondería a la procedencia del factor VII.

La reivindicación 5 no es clara porque no se comprende si como se encuentra reclamada se está refiriendo el solicitante a un kit de partes o no, ya que dicho “kit” resulta impreciso al no señalar las características técnicas esenciales del mismo, es decir, que esté conformado por componentes que provienen de preparaciones individuales, donde tales componentes forman una unidad funcional (combinación verdadera) dirigida a un único propósito o efecto técnico. En este tipo de reivindicaciones además se debe tener en cuenta que la sola asociación de componentes (o simple agregación) en sí no la convierte en una unidad funcional en la cual una interacción directa, denominada sinergia entre los componentes, es necesaria para el propósito final. Por lo tanto, la reivindicación dirigida a proteger un kit-de-partes de cumplir con un requisito esencial como es que el centro de la invención sea una combinación nueva e inventiva de dos o más compuestos conocidos que provienen de preparaciones independientes para una finalidad terapéutica específica, en la que el producto será comercializado en forma de kit-de-partes.

Resolución N° 66427

Ref. Expediente N° NC2021/0000087

Descripción

En virtud de lo dispuesto en el artículo 28, de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina que señala:

“La descripción deberá divulgar la invención de manera suficientemente clara y completa para su comprensión y para que una persona capacitada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla. La descripción de la invención indicará el nombre de la invención e incluirá la siguiente información:

En el capítulo descriptivo presentado, no se observa ninguna composición farmacéutica que comprenda tanto los principios activos como sus excipientes (con sus respectivas cantidades) probada o ensayada para demostrar algún efecto técnico. De hecho en el capítulo descriptivo se señala lo siguiente: *“en formas adaptadas para una administración separada a dicho paciente.”* (ver apartes de las páginas 5, 11, 31, 47 y 48).

Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 14 de junio 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 anticipa el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	Hartmann R. et al. <i>Journal of Thrombosis And Haemostasis</i>	<i>“In vitro studies show synergistic effects of a procoagulant bispecific antibody and bypassing agents”</i>	11 de junio de 2018
D2	WO2018047813	<i>“Methods of using a bispecific antibody that recognizes coagulation factor IX and/or activated coagulation factor IX and coagulation factor X and/or activated coagulation factor IX”</i>	15 de marzo de 2018

El documento D1¹ es una publicación que enseña la combinación de factor VII de coagulación activado recombinante (rFVIIa) junto con un análogo de secuencia idéntica de emicizumab (SIA), en la evaluación de la generación de trombina (TG) *in vitro* y la formación de coágulos para combinaciones de concentrado de complejo de protrombina activado (aPCC) (resumen y pág. 2, segundo, tercer y cuarto párrafo y tabla 1).

El documento D2² divulga distintas composiciones farmacéuticas para prevenir y/o tratar el sangrado, una enfermedad que acompaña al sangrado o una enfermedad causada por el sangrado, que comprende una molécula de unión a antígeno biespecífica que reconoce (a) el factor IX de coagulación sanguínea y/o el factor IX de coagulación sanguínea activado y (b) el factor X de coagulación sanguínea y/o el factor X de coagulación sanguínea activado según a un régimen de dosificación dado, la hemorragia, una enfermedad que acompaña a la hemorragia o una

¹Hartmann, R. et al, 2018, *“In vitro studies show synergistic effects of a procoagulant bispecific antibody and bypassing agents.”*, *Journal of Thrombosis and Haemostasis*: JTH 11 JUN 2018, ISSN 1538-7836, XP002788933 [A] 1-13 pág. 1589 left col. * Recuperado desde DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/jth.14203>.

²<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/061561893/publication/WO2018047813A1?q=pn%3DWO2018047813>.

Resolución N° 66427

Ref. Expediente N° NC2021/0000087

enfermedad provocada por una hemorragia pueden prevenirse y/o tratarse de forma más eficaz (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 (NC2021/0000087 del 11 de agosto de 2023) refiere a: “Composición farmacéutica que comprende: a. Factor VII transgénico, a una concentración menor o igual a 105 nM, y b. un anticuerpo multiespecífico dirigido contra el factor IX y el factor X, a una concentración menor de 600 nM (...)”. 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
Composición farmacéutica que comprende:	Combinación	Composiciones farmacéuticas (párr. [0035])
a. Factor VII transgénico,	factor VII de coagulación activado recombinante (rFVIIa) (tabla 1)	No menciona
a una concentración menor o igual a 105 nM	No menciona específicamente sino señala que se encuentra en concentración de entre (0.88–5.25 µg/mL) (“methods”)	No menciona
y b. un anticuerpo multiespecífico dirigido contra el factor IX y el factor X	junto con un análogo de secuencia idéntica de emicizumab (SIA) (tabla 1)	-Emicizumab de 20 mg/ml a 180 mg/ml; -poloxámero 188 0,2 mg/ml a 1 mg/ml; -tampón histidina-ácido aspártico de 10 mM a 40 mM; -arginina de 100 mM a 300 mM; (párr. [0035])
a una concentración menor de 600 nM	20–600 nM (“methods” y tabla 1A)	20 mg/ml a 180 mg/ml (párr. [0035])

El documento D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga la combinación de factor VII de coagulación activado recombinante (rFVIIa) junto con un análogo de secuencia idéntica de emicizumab (SIA), a concentraciones de entre 20–600 nM, en la evaluación de la generación de trombina (TG) in vitro y la formación de coágulos para combinaciones de concentrado de complejo de protrombina activado (aPCC) (resumen, pág. 2, segundo, tercer y cuarto párrafo, “methods” y tabla 1A).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y la combinación divulgada en el documento D1, consiste en que se encuentran en una composición farmacéutica y en que se reivindica una concentración de Factor VII transgénico menor o igual a 105 nM, mientras que en el documento D1 se refiere específicamente (0.88–5.25 µg/mL).



Resolución N° 66427

Ref. Expediente N° NC2021/0000087

No hay evidencia de que proponer una composición farmacéutica genere algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de la combinación del documento D1, puesto que a partir de la información del capítulo descriptivo no es posible determinarlo. Tal como se mencionó previamente, no existe evidencia de que alguna composición farmacéutica se haya probado o ensayado para demostrar algún efecto técnico, al contrario en el capítulo descriptivo inclusive se habla de que se pueden administrar los dos principios activos por separado o de manera secuencial e independiente y en ningún caso junto con los excipientes que se señalan en el capítulo descriptivo. Adicionalmente, en el documento D1 se enseña que la concentración de factor VII de coagulación activado recombinante (rFVIIa) se encuentra en concentración de entre (0.88–5.25 µg/mL) (“methods”).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la combinación conocida en el documento D1, para proporcionar una composición farmacéutica alternativa que comprenda Factor VII transgénico y un anticuerpo multiespecífico dirigido contra el factor IX y el factor X?

Sin embargo, proponer una composición farmacéutica que comprenda un anticuerpo multiespecífico dirigido contra el factor IX y el factor X ya se sugería en el documento D2, en el cual se conocen distintas composiciones farmacéuticas para prevenir y/o tratar el sangrado, una enfermedad que acompaña al sangrado o una enfermedad causada por el sangrado, que comprende una molécula de unión a antígeno biespecífica que reconoce (a) el factor IX de coagulación sanguínea y/o el factor IX de coagulación sanguínea activado y (b) el factor X de coagulación sanguínea y/o el factor X de coagulación sanguínea activado según a un régimen de dosificación dado, la hemorragia, una enfermedad que acompaña a la hemorragia o una enfermedad provocada por una hemorragia pueden prevenirse y/o tratarse de forma más eficaz y que pueden comprender: emicizumab de 20 mg/ml a 180 mg/ml; -poloxámero 188 0,2 mg/ml a 1 mg/ml; -tampón histidina-ácido aspártico de 10 mM a 40 mM; -arginina de 100 mM a 300 mM (párr. [0035]).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a proponer una composición farmacéutica como la conocida en el documento D2 tomando los principios activos combinados del documento D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones 2 a 5 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente 1, aporte nivel inventivo a la composición reclamada, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

Respuesta a los argumentos del solicitante

El solicitante presenta los siguientes argumentos frente a las objeciones realizadas en el examen de patentabilidad:

1) Señala el solicitante, que se presenta un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 5 reivindicaciones y con el cual se subsanan las objeciones realizadas por excepción de patentabilidad, reivindicaciones relativas a usos, claridad y concisión.

2) El solicitante señala, frente a las objeciones relacionadas con la descripción, que: “[...] Aunque las pruebas mostradas en los Ejemplos se realizaron con formulaciones separadas probadas en combinación, es evidente que dichas pruebas apoyan igualmente una combinación de los dos ingredientes dentro de la

Resolución N° 66427

Ref. Expediente N° NC2021/0000087

misma formulación. Véase, por ejemplo, el Ejemplo 5, que demostró que Sevenfact® (un FVII activado transgénico) y Hemlibra® (anticuerpo anti FIX y FX) utilizados en combinación tienen un efecto sinérgico sobre la generación de trombina [...] Señala además, que esta Oficina: “[...] *no ha expuesto ningún razonamiento científico que explique por qué estos dos principios activos podrían comportarse de forma diferente cuando se formulan en una única composición, respecto de los resultados mostrados en el Ejemplo 5 de la presente solicitud de patente, donde utilizados en combinación tienen un efecto sinérgico sobre la generación de trombina [...]*”. El solicitante por tanto considera que la descripción de la presente invención divulga la materia reivindicada de manera suficientemente completa para que la persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla o reproducirla.

2) Frente al requisito de nivel inventivo y con respecto al documento D1, el solicitante manifiesta que el documento D1 revela la combinación de un Factor VIIa recombinante con un anticuerpo antiFactor IX y Factor X (SIA), y los resultados obtenidos ponen de manifiesto un mero efecto aditivo para dicha combinación. Señala el solicitante que la combinación de SIA con un concentrado del complejo de protombina activado (aPCC) era más prometedora y que el documento D1 divulga un Factor VIIa recombinante obtenido a partir de un cultivo celular. Posteriormente, el solicitante manifiesta: “[...] *la diferencia entre la presente invención y D1 es que la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un Factor VII transgénico, es decir, un Factor VII obtenido de un animal transgénico no humano, y no de un cultivo celular como el Factor VII de D1. [...] Al utilizar un Factor VIIa transgénico en lugar de un Factor VIIa recombinante procedente de un cultivo celular con anticuerpos anti-FIX y FX (SIA), los inventores han convertido un mero efecto aditivo en un efecto sinérgico, tal y como se demuestra en los resultados mostrados en las Tablas 3 y 4 de la solicitud originalmente presentada [...]*”. El solicitante concluye que por tanto se cumple el requisito de nivel inventivo.

Frente a los anteriores argumentos, esta Oficina se permite indicar, respectivamente lo siguiente:

1) En primer lugar, las objeciones realizadas en el primer examen de fondo, por excepción de patentabilidad y usos, se observan superadas con el nuevo pliego reivindicatorio presentado. No obstante lo anterior, el solicitante no realizó una definición completa y clara de la formulación farmacéutica que se prepara a partir de la información que se encuentra en el capítulo descriptivo. Además, con respecto a las reivindicaciones que pretenden caracterizar la composición por el origen del factor VII transgénico, estas no son características técnicas esenciales que definan la composición. Sumado a lo anterior, no se realiza una correcta caracterización de un kit de partes. En conclusión, las objeciones por incumplimiento del artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 se mantienen.

2) Frente al capítulo descriptivo y en cuanto al argumento del solicitante que señala que: “[...] *Aunque las pruebas mostradas en los Ejemplos se realizaron con formulaciones separadas probadas en combinación, es evidente que dichas pruebas apoyan igualmente una combinación de los dos ingredientes dentro de la misma formulación. [...]*”, esta Oficina llama la atención de que al realizar pruebas con formulaciones separadas se trata de una prueba para determinar el comportamiento de los fármacos frente a una patología, tal como se hace en un método de tratamiento, en donde los factores de dosis de cada fármaco, tiempo de aplicación entre fármacos, secuencialidad de los mismos (dado que se administraron de manera separada como lo señala la página 31 del capítulo

Resolución N° 66427

Ref. Expediente N° NC2021/0000087

descriptivo), es decir que no delimitan ni definen como tal una composición propiamente dicha con principios activos, excipientes y cantidades de los mismos sino que se trata de una terapia alternativa que se pretende proteger, pero como bien lo sabe el solicitante, la normatividad vigente no permite proteger este tipo de terapias. El solicitante en el capítulo descriptivo no ejemplificó ni ensayó ni siquiera una composición farmacéutica para demostrar algún efecto técnico.

3) Con respecto al requisito de nivel inventivo y el documento D1, se realizó una revisión del capítulo descriptivo en donde en los ejemplos 2 a 5 se realizaron pruebas y ensayos de comparación del potencial trombogénico, de la evaluación de los potenciales trombogénicos sinérgicos de Novoseven® y Hemlibra® o SevenFact® y Hemlibra® y de la combinación de ambos en plasma hemofílico A, del efecto de Sevenfact™ y de Hemlibra® sobre los plasmas hemofílicos A tras la inducción de la coagulación con TF/PL. Sin embargo, además del hecho de la administración separada de cada uno de los activos, no se encuentra ni una sola composición farmacéutica propiamente dicha que especifique; 1) la forma farmacéutica; 2) los componentes (activos + excipientes); o 3) las proporciones o cantidades de cada uno de los anteriores. Por lo tanto, las pruebas realizadas son enfocadas a métodos de tratamiento y no a una composición como tal que demuestre las ventajas técnicas, superiores o sorprendentes, frente al estado de la técnica. Adicionalmente, frente a los argumentos del documento D1 (puesto que no presenta argumentos con respecto al documento D2), presentados por el solicitante, se le recuerda que en el análisis de nivel inventivo, lo que se hace es analizar si a partir de la información del estado de la técnica se habría podido llegar a la materia reclamada en la presente solicitud de manera obvia o evidente y lo anterior sí ocurre puesto que la combinación de factor VII transgénico y un anticuerpo multiespecífico dirigido contra el factor IX y el factor X, se anticipa en el documento D1 y el hecho de que se pueda formular en una composición farmacéutica también se sugiere a partir de la información del documento D2. Finalmente, frente al argumento del solicitante en cuanto a la fuente del factor VII recombinante (que proviene de un animal transgénico), mientras que en el documento D1 se procede de un cultivo celular y por tanto son diferentes los perfiles de glicosilación que inciden en la actividad, vale la pena anotar que en el alcance del pliego reivindicatorio no se está especificando el tipo de factor VII, con los perfiles de glicosilación que supuestamente serían determinantes en la actividad. Por el contrario, se reclama de manera general cualquier tipo de factor VII y por tanto no se trata de un factor diferenciador al que se le atribuya un efecto. Por lo tanto, la presente solicitud no cumple con el requisito de nivel inventivo.

Que de acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2021/0000087 del 11 de agosto de 2023, el título de la invención quedará de la siguiente manera: “COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE UN FACTOR VII TRANSGÉNICO, UN ANTICUERPO MULTIESPECÍFICO DIRIGIDO CONTRA EL FACTOR IX Y EL FACTOR X Y EXCIPIENTES FARMACÉUTICAMENTE ACEPTABLES”.

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

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:

Resolución N° 66427

Ref. Expediente N° NC2021/0000087

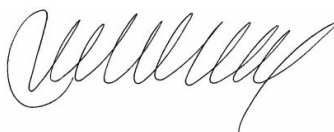
***“COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE UN FACTOR VII
TRANSGÉNICO, UN ANTICUERPO MULTIESPECÍFICO DIRIGIDO CONTRA EL
FACTOR IX Y EL FACTOR X Y EXCIPIENTES FARMACÉUTICAMENTE
ACEPTABLES”***

ARTÍCULO 2: Notificar el contenido de la presente resolución a LABORATOIRE FRANCAIS DU FRACTIONNEMENT ET DES BIOTECHNOLOGIES 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 30 de octubre de 2023

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



Firmado digitalmente
por: MARIA DEL
SOCORRO PIMIENTA
CORBACHO
Fecha: 2023.10.30
17:01:32 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.