

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 7820

Ref. Expediente N° NC2020/0016147

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 23 de diciembre de 2020 con el N° NC2020/0016147, por TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada: “COMPOSICIONES DE VIRUS ADENOASOCIADO (AAV)”, que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2019/041398 del 11 de julio 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. 9370 de 31 de mayo 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 mediante escrito radicado bajo el N° NC2020/0016147 el 31 de agosto de 2023, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó las reivindicaciones 1 a 28 que reemplazan las originalmente presentadas. Posteriormente, mediante escrito radicado bajo el N° NC2023/0011736 el 05 de septiembre de 2023, el solicitante presentó las reivindicaciones 1 a 28, para que sean tenidas en cuenta al momento de realizar el examen definitivo de la solicitud. Se acepta este último capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina *“Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial”*.

Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 28 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 adecuadas para el almacenamiento a largo plazo de AAV, minimizando la pérdida de potencia de AAV (pág. 3, líneas 16 a 18).

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio proporciona una composición acuosa que comprende un vector viral y una formulación amortiguadora (de pH) que comprende: de aproximadamente 0.5 mM a aproximadamente 30 mM de agente estabilizador; de aproximadamente 0 mM a aproximadamente 250 mM de sal farmacéuticamente aceptable; de aproximadamente 0.0001% (p/p) a aproximadamente 0.01% (p/p) de tensioactivo no

Resolución N° 7820

Ref. Expediente N° NC2020/0016147

iónico; y aproximadamente 0.1 mM a aproximadamente 20 mM de azúcar, alcohol de azúcar o una combinación de los mismos (pág. 4, líneas 5 a 12).

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 cuando emplea los siguientes términos: “virus adenoasociado”, “agente estabilizador”, “sal farmacéuticamente aceptable”, “tensioactivo no iónico”, ya que estos términos generales darían lugar a múltiples opciones de distintas composiciones que no encuentran sustento en el capítulo descriptivo. Adicionalmente, la reivindicación 1 no señala la cantidad o proporción del virus adenoasociado.

La anterior objeción aplica para las reivindicaciones 2 y 12, ya que se menciona un pH de la composición, sin señalar con qué tipo de auxiliares de formulación se llegaría a dicho pH y para las reivindicaciones 2, 3, 7, 12, 13, 15 y 23 cuando en ellas se encuentra el término: “opcionalmente”, Por lo tanto también carecen de claridad.

Las reivindicaciones 23, 26, 27 y 28 no son claras cuando se refieren, respectivamente a: “caracterizada porque está deshidratada y es capaz de formar la composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-22 reconstituyendo la composición liofilizada estable al almacenamiento con diluyente, opcionalmente caracterizada porque la reconstitución comprende combinar la composición liofilizada estable al almacenamiento con agua para inyección (WFI)”, “Un método para almacenar de forma estable una composición que comprende un AAV, caracterizado porque comprende combinar el agente estabilizador, la sal farmacéuticamente aceptable, y el tensioactivo no iónico de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 23”, “de una manera suficiente para producir una composición de AAV liofilizada estable al almacenamiento”, “(i) el AAV tiene un título que es estable cuando se almacena en un intervalo de temperatura de aproximadamente -80 °C a aproximadamente 40 °C durante al menos 6 meses; (ii) el AAV tiene un título que es estable cuando se almacena en un intervalo de temperatura de aproximadamente -80 °C a aproximadamente 25 °C durante al menos 6 meses; (iii) el AAV tiene un título que es estable cuando se almacena en un intervalo de temperatura de aproximadamente -20 °C a aproximadamente 18 °C durante al menos 6 meses; (iv) el AAV tiene un título que es estable cuando se almacena en un intervalo de temperatura de aproximadamente -20 °C a aproximadamente 4 °C durante al menos al menos 6 meses; (v) el AAV tiene un título que es estable cuando se almacena en un intervalo de temperatura de aproximadamente 4 °C a aproximadamente 40 °C durante al menos al menos 6 meses; (vi) el AAV tiene un título que es estable cuando se almacena en un intervalo de temperatura de aproximadamente 4 °C a aproximadamente 25 °C durante al menos al menos 6 meses; y/o (vii) el AAV tiene un título que es estable cuando se almacena en un intervalo de temperatura de aproximadamente 4 °C a aproximadamente 18 °C durante al menos 6 meses”, los cuales son resultados a alcanzar y no definen la composición, puesto

Resolución N° 7820

Ref. Expediente N° NC2020/0016147

que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta en la solicitud, sino todas las alternativas presentes o futuras que permitan llegar a ese resultado.

Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 11 de julio de 2018, 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	WO2015040234	“Adenovirus formulations”	26 de marzo de 2015

El documento D1¹ divulga formulaciones de adenovirus y productos farmacéuticos relacionados para aplicaciones de terapia génica y/o vacunas. Las composiciones farmacéuticas son formulaciones líquidas para adenovirus, que mejoran la estabilidad adenoviral al preservar la cantidad, la potencia (infecciosidad) y la calidad del adenovirus contenido cuando se almacenan en un rango de 2 a 8 °C o más mientras que también son compatibles con la administración parenteral (pág. 1, líneas 4 a 8).

Examen de Patentabilidad

De acuerdo con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el cual se establecen los requisitos de patentabilidad objeto de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad.

Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2023/0011736 el 05 de septiembre de 2023) refiere a: “Una composición acuosa que comprende un virus adenoasociado (AAV) y una formulación amortiguadora, caracterizada porque comprende: (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y el documento encontrado en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
Una composición acuosa que comprende	Formulación (reivindicación 1)
un virus adenoasociado (AAV)	Adenovirus recombinante (reivindicación 1)
y una formulación amortiguadora, caracterizada porque comprende: (i) de 1 mM a 100 mM de agente estabilizador;	Histidina 5 a 30 mM (reivindicaciones 1 y 2)
(ii) de 0 mM a 250 mM de sal farmacéuticamente aceptable;	Cloruro de sodio 20 a 200 mM (reivindicaciones 1 y 5)
(iii) de 0.0001% (p/p) a 0.01% (p/p) de tensioactivo no iónico;	Polisorbato 80 (0,005 a 0,5%) (reivindicaciones 1 y 7)
y (iv) agua;	Formulación líquida (reivindicación 16)
en donde la composición no comprende azúcar, alcohol de azúcar, o una combinación de los	No menciona

¹<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/049237069/publication/WO2015040234A1?q=pn%3DWO2015040234>



Resolución N° 7820

Ref. Expediente N° NC2020/0016147

mismos.	
---------	--

El documento D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga una formulación líquida de adenovirus recombinante, histidina 5 a 30 mM, cloruro de sodio 20 a 200 mM, polisorbato 80 (0,005 a 0,5%), trehalosa, entre otros (reivindicaciones 1, 2, 5, 7 y 16).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y las composiciones divulgadas en el documento D1, consiste en que la composición no comprende azúcar, alcohol de azúcar, o una combinación de los mismos.

No hay evidencia de que no incluir azúcar proporcione una formulación con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto del documento D1, puesto que allí ya se revelaban composiciones muy cercanas a las reclamadas, sin que la ausencia de un azúcar sustente por sí nivel inventivo. Al realizar la revisión detallada de todos los ensayos y formulaciones ejemplificadas y ensayadas en el capítulo descriptivo y las figuras 1, 3 y 4 se evidencia que no existe alguna superioridad de las formulaciones de la presente solicitud, frente a las que se revelan en el estado de la técnica en cuanto a la estabilidad de la formulación se refiere, inclusive se observa que la estabilidad es prácticamente igual.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar las composiciones farmacéuticas que comprenden un virus adenoasociado (AAV) conocidas en el documento D1, con el fin de obtener formulaciones alternativas?

Sin embargo, el documento D1 ya realizaba plenas sugerencias para llegar a la materia reclamada en la presente solicitud. Como se advirtió anteriormente, las composiciones del estado del arte contenían azúcar, pero las composiciones de interés, según los ensayos presentados por el solicitante también contenían azúcar, como se observa en la formulación 1, por lo tanto, no se observa que exista algún efecto técnico atribuible a la formulación reclamada en la nueva reivindicación 1 frente a sus mismas composiciones sin azúcar ni tampoco sobre las composiciones del documento D1, documento que como se señaló revela composiciones líquidas muy cercanas de adenovirus recombinante, histidina 5 a 30 mM, cloruro de sodio 20 a 200 mM, polisorbato 80 (0,005 a 0,5%), entre otros excipientes (reivindicaciones 1, 2, 5, 7 y 16).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a modificar las composiciones reveladas en el documento D1, prescindiendo del azúcar como lo sugiere dicha anterioridad, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

El documento D1 enseña que las formulaciones pueden contener histidina 5 a 30 mM, cloruro de sodio 20 a 200 mM, polisorbato 80 (0,005 a 0,5%), entre otros (reivindicaciones 1, 2, 5, 7 y 16).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 28 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente 1, aporten 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:

Resolución N° 7820

Ref. Expediente N° NC2020/0016147

1) Señala el solicitante, que se presenta un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 28 reivindicaciones y en el cual se ha eliminado el término “aproximadamente”, se han eliminado las reivindicaciones 23, 29 y 30 y se elimina la frase: “y opcionalmente el azúcar, alcohol de azúcar o combinaciones de los mismos de la composición farmacéutica”. Por otra parte, el solicitante señala que los términos: “virus adenoasociado”, “agente estabilizador”, “sal farmacéuticamente aceptable”, y “tensioactivo no iónico”, no se han modificado puesto que no debería existir obligación alguna de limitar el alcance de la materia reclamada únicamente a modalidades que están ejemplificadas en el Capítulo Descriptivo, pues esta medida reduciría de manera injusta el concepto inventivo que le asiste al inventor, en tanto los ejemplos del Capítulo Descriptivo son meramente ilustrativos y no deben por tanto considerarse como limitantes de una solicitud. Finalmente, en cuanto a las reivindicaciones relacionadas con resultados a alcanzar, el solicitante manifiesta que el alcance reclamado es claro, por cuanto en todos los casos las características de la composición liofilizada estable al almacenamiento, el método para almacenar de forma estable una composición de AAV, el método para preparar una composición de AAV liofilizada y la composición acuosa que comprende AAV, se encuentran acompañadas de las características técnicas estructurales esenciales que definen la composición y el método que se reclama.

2) Frente al requisito de nivel inventivo y con respecto al documento D1, el solicitante manifiesta: “[...] que resulta inesperado que la Formulación 2 (sin azúcar) tenga un mejor rendimiento que la Formulación 1 (con azúcar). Al respecto, en las imágenes de microscopía electrónica de transmisión (TEM) que muestran las partículas y los grupos de AAV, la “formulación amortiguadora 2 tuvo el mejor rendimiento, seguida de la formulación tampón 1” para el almacenamiento a largo plazo a -60°C y $5 \pm 3^{\circ}\text{C}$. (Figuras 14 y 15, página 128 – líneas 24 y 25). En segundo lugar, a partir de las divulgaciones de D1, el cual se encuentra dirigido a composiciones de adenovirus para mejorar la estabilidad adenoviral y enseña una composición acuosa que comprende un adenovirus recombinante, en donde el componente esencial en las formulaciones divulgadas que contribuye a la estabilización del virus en amplios rangos de temperatura y por períodos prolongados de almacenamiento es la trehalosa, que se utiliza como crioprotector (página 14 – líneas 1 a 5), la persona medianamente versada en la materia de hecho se alejaría completamente de una composición acuosa que comprende un AAV y una formulación amortiguadora como aquí se reclama, en donde particularmente la composición no comprende azúcar y/o alcohol de azúcar. Es así, como a partir de dichas enseñanzas la persona normalmente versada en la materia no predeciría la estabilidad de la composición aquí reivindicada. Por lo tanto, “se necesita un enfoque personalizado para encontrar una formulación sólida para los adenovirus que garantice la estabilidad en una amplia gama de condiciones. Será necesario optimizar meticulosamente el tipo de tampón, el pH y los excipientes especializados para mantener un adenovirus química, física y biológicamente estable. En vista de todos los factores que pueden variar, encontrar las condiciones óptimas para formular adenovirus presenta muchos desafíos y la composición de una buena formulación es a priori impredecible” [...]” “[...] Sorprendentemente, la combinación de una solución tamponada de histidina que tiene un pH entre 6 y 7 junto con trehalosa dio como resultado una excelente formulación para la preservación de la cantidad, potencia (infectividad) y calidad de los adenovirus, mejorando así la estabilidad general de los adenovirus en comparación con otras formulaciones conocidas en la técnica”. (Página 3, primer párrafo de D1). “Otro componente esencial de estas formulaciones que contribuye a la estabilización del virus en amplios rangos de temperatura y durante períodos de almacenamiento prolongados es la trehalosa, que se utiliza como crioprotector”. (Página 14, primer párrafo de D1) [...]”. El solicitante concluye que por tanto se cumple el requisito de nivel inventivo.

3) El solicitante manifiesta que: “En caso de que su Despacho considere que la modificación introducida al Capítulo Reivindicatorio amerita una nueva revisión, solicito se requiera el pago de un examen de patentabilidad adicional de conformidad con lo dispuesto en el Artículo 10 de la Resolución 59669 de 25 de septiembre de 2020”.

Resolución N° 7820

Ref. Expediente N° NC2020/0016147

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

1) En primer lugar, frente a las objeciones realizadas por claridad con respecto a los términos: “virus adenoasociado”, “agente estabilizador”, “sal farmacéuticamente aceptable” y “tensioactivo no iónico”, en la reivindicación 1 y el término: “opcionalmente” que se encuentra en la reivindicaciones 2, 3, 7, 12, 13, 15 y 23, se mantiene dicha objeción puesto que de esta manera se podrían presentar múltiples opciones de distintas composiciones que no permiten delimitar la materia reclamada y dar entendimiento concreto de la formulación que se pretende reivindicar, con respecto al sustento del capítulo descriptivo y las formulaciones que allí se probaron o ensayaron. En cuanto a las reivindicaciones relacionadas con resultados a alcanzar que se objetaron anteriormente, también se mantiene la objeción, puesto que con dichas reivindicaciones se incluiría no sólo la solución propuesta en la solicitud, sino todas las alternativas presentes o futuras que permitan llegar a ese resultado. Por lo tanto, dichas objeciones por claridad se mantienen.

2) Frente al requisito de nivel inventivo, vale la pena resaltar que el documento D1 es un documento que ofrece unas enseñanzas muy cercanas a las que se reclaman en la presente solicitud. En el documento D1 se enseña una formulación que comprende adenovirus recombinante, histidina 5 a 30 mM, cloruro de sodio 20 a 200 mM, polisorbato 80 (0,005 a 0,5%), entre otros componentes posibles para una formulación líquida (reivindicaciones 1, 2, 5, 7 y 16). Ahora bien, con respecto a los resultados mostrados en el capítulo descriptivo frente a las diferentes formulaciones ensayadas, encontramos lo siguiente: a) se ensayaron tanto formulaciones con azúcar (formulación 1: sacarosa; formulación 6: glucosa, usada para para investigar las pérdidas de actividad debidas a la oxidación.), como formulaciones sin azúcar (formulaciones 2 a 4); b) en el ensayo de título de partículas totales (tabla 9), se puede observar el comportamiento similar entre las formulaciones que tienen azúcar y las que no tienen azúcar e inclusive el mismo solicitante en la descripción afirma lo siguiente: “[...] *En general, todos los resultados generados para el título de partículas totales de AAV8 (ELISA) demostraron una variación normal y las partículas de AAV8 permanecieron estables para cada formulación amortiguadora y punto de tiempo. Solo la Formulación Amortiguadora 4 mostró una disminución con el almacenamiento a $+5 \pm 3$ °C (Tabla 9 y Figura 1).* [...]” como se puede observar en la página 114, último párrafo y página 115 último párrafo; c) en el ensayo de biopotencia *in vivo* ocurre algo similar al anterior ensayo, los resultados de las formulaciones 1 a 3 presentaron un comportamiento con variación normal, sin que exista una superioridad de las formulaciones que no tenían azúcar con respecto a la que sí lo tenía y de hecho el solicitante también confirma lo anterior en las líneas 15 a 18 de la página 116 y como se observa en los resultados de la tabla 10, en las líneas 4 a 10 de la página 118 y en la tabla 11 del capítulo descriptivo, en donde en este último se cita: “[...] *Todos los resultados generados para el ensayo de biopotencia in vitro mostraron una variación normal (± 0.5 log) y los vectores AAV8 permanecieron estables para cada formulación amortiguadora y punto de tiempo. Solo la Formulación Amortiguadora 4 mostró una disminución tras el almacenamiento a $+5 \pm 3$ °C (Tabla 11 y Figura 3).* [...]”.

Lo anterior se confirma además con los resultados de las tablas 12 y 13 y en los ensayos de densidad, valores de pH y apariencia, en donde las formulaciones 1 a 3 se comportan de manera similar y sin un patrón diferencial que permita identificar una superioridad de aquella que tiene azúcar (formulación 1), con las otras dos formulaciones sin azúcar (formulaciones 2 y 3). En vista de los ensayos realizados, de los argumentos expuestos por el solicitante en el capítulo descriptivo, de los resultados que se observan en las tablas anteriormente señaladas, se puede concluir que no hay evidencia de que no incluir azúcar proporcione una formulación con algún efecto técnico inesperado con respecto al que ya proporcionaba el objeto de las formulaciones del documento D1 y por tanto la objeción por falta de nivel inventivo se mantiene.

Resolución N° 7820

Ref. Expediente N° NC2020/0016147

3) Finalmente, esta Oficina aclara que ya se han realizado dos exámenes de patentabilidad, y que no considera necesario realizar un tercer examen de patentabilidad, teniendo en cuenta que no se presentó una modificación sustancial del capítulo reivindicatorio, ni el pago de la tasa correspondiente a un nuevo examen; además de que es posible seguir empleando el documento citado en el Oficio No. 9370, ante los cuales el solicitante ya tuvo la oportunidad de exponer sus argumentos.

Que de acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2020/0016147 el 31 de agosto de 2023, el título de la invención quedará de la siguiente manera: “UNA COMPOSICIÓN QUE COMPRENDE VIRUS ADENOASOCIADO Y UNA FORMULACIÓN AMORTIGUADORA CARACTERIZADA PORQUE COMPRENDE: UN AGENTE ESTABILIZADOR, UNA SAL FARMACÉUTICAMENTE ACEPTABLE, UN TENSIOACTIVO NO IÓNICO Y AGUA EN DONDE LA COMPOSICIÓN NO COMPRENDE AZÚCAR, ALCOHOL DE AZÚCAR, O UNA COMBINACIÓN DE LOS MISMOS”.

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:

“UNA COMPOSICIÓN QUE COMPRENDE VIRUS ADENOASOCIADO Y UNA FORMULACIÓN AMORTIGUADORA CARACTERIZADA PORQUE COMPRENDE: UN AGENTE ESTABILIZADOR, UNA SAL FARMACÉUTICAMENTE ACEPTABLE, UN TENSIOACTIVO NO IÓNICO Y AGUA EN DONDE LA COMPOSICIÓN NO COMPRENDE AZÚCAR, ALCOHOL DE AZÚCAR, O UNA COMBINACIÓN DE LOS MISMOS”

ARTÍCULO 2: Notificar el contenido de la presente resolución a TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED 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 7 de marzo de 2024

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



Firmado digitalmente
por: CIELO ELAINNE
RUSINQUE URREGO
Fecha: 2024.03.07
17:01:00 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.