



Superintendencia de
Industria y Comercio

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 43365

Ref. Expediente N° NC2018/0013689

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 24 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

Que mediante Resolución N° 35943 de 29 de junio de 2023, la Superintendencia de Industria y Comercio denegó patente de invención a la creación denominada: "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", con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, al considerar que el resultado del examen de patentabilidad fue desfavorable.

Que mediante escrito radicado en esta Entidad el 14 de agosto de 2023 con el N° NC2023/0010568, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, CELLTRION INC., interpuso recurso de reposición contra la citada Resolución con fundamento en los argumentos que a continuación se exponen:

En primer lugar, la sociedad recurrente hace un recuento de la actuación administrativa e indica que en el recurso de reposición se presentan las siguientes consideraciones:

Modificaciones al pliego reivindicatorio

Sobre este particular, indica que *"ha modificado el capítulo reivindicatorio como se describe a continuación.*

- *La nueva reivindicación 1 se ha modificado especificando las concentraciones e ingredientes concretos que forman parte de la misma, así como especificando su pH. Así, ahora la formulación farmacéutica líquida reivindicada contiene:*
 - *(A) 10 a 200 mg/ml de infliximab;*
 - *(B) 0,02 a 0,1 % (p/v) de un tensioactivo que se selecciona del grupo que consiste en polisorbato y poloxámero;*
 - *(C) 1 a 10% (p/v) de 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) 1 a 50 mM de un tampón que comprende acetato o histidina, en donde la formulación está libre de NaCl y tiene un pH de 4,0 a 5,5*

(...)



Ref. Expediente N° NC2018/0013689

Teniendo en cuenta todo lo anterior, el Solicitante respetuosamente considera que no se añade materia al nuevo pliego de reivindicaciones enmendadas que acompaña al presente escrito”

Nivel Inventivo

Enseguida, la sociedad recurrente cita los argumentos expuestos durante el trámite relacionados con la valoración del requisito -haciendo énfasis en el nuevo alcance de la materia reclamada- y manifiesta que *“desea insistir nuevamente en que la composición de la invención, gracias a la ausencia de NaCl, así como a la presencia de los ingredientes específicos (A) a (D) mencionados y a las concentraciones específicas de los mismos, ahora mencionadas en la nueva reivindicación 1 modificada, da lugar a una composición farmacéutica líquida altamente estable y dicha formulación de la presente invención no puede derivarse de la información descrita en ninguno de los documentos **D1** o **D2**, solos o en combinación, tal y como se expone en detalle a continuación”* -Resaltado y subrayado dentro del texto-.

Del sustento descriptivo y de las pruebas técnicas aportadas en la solicitud inicial

La sociedad recurrente trae a colación apartes descriptivos relacionados con que aquellas formulaciones que emplean NaCl o KCl presentan precipitación y gelatinización y señala que *“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 que carece de NaCl y tiene un pH de entre 4,0 a 5,5, es altamente estable (véanse los Ejemplos 1 a 5 de la solicitud originalmente presentada). Por ejemplo, el **Ejemplo Experimental 1***

(...)

La formulación farmacéutica líquida estable de la reivindicación 1 de la presente invención presenta los mismos efectos técnicos sorprendentes que el producto comercial Remsima SC, es decir, tiene una estabilidad a largo plazo, hasta 33 meses y mantiene la estabilidad hasta 28 días a temperatura ambiente (hasta 25 °C). Si bien es cierto que el Examinador reconoce dichos efectos técnicos y alta estabilidad para dicho producto comercial, concluye que dicho efecto técnico no es inesperado ni sorprendente a la luz de D2.

*(...) ninguno divulga, ni sugiere que una formulación farmacéutica líquida (...) pueda presentar una estabilidad mejorada a largo plazo, sin presentar problemas de precipitación y gelatinización, respecto de otras formulaciones conocidas del estado de la técnica, por ejemplo, como las formulaciones descritas en cualquiera de los documentos **D1** o **D2**”.*

De las enseñanzas del documento D1

La sociedad recurrente afirma sobre el documento más cercano a la materia reclamada que *“simplemente divulga el anticuerpo 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, ni un pH de entre 4,0 a 5,5, sea eficaz para estabilizar una formulación que*

Ref. Expediente N° NC2018/0013689

*comprende infliximab. D1 sólo proporciona ejemplos con respecto a formulaciones que comprenden **tampón citrato-fosfato o tampón succinato** (...) el Examinador reconoce las diferencias mencionadas entre las formulaciones descritas en dicho documento y la formulación de la presente invención, y reconoce que la formulación de la presente invención presenta un efecto técnico (mayor estabilidad) respecto de las formulaciones de **D1**, pero nuevamente indica que dicho efecto técnico no es inesperado o sorprendente a la luz de **D2**” -Resaltado y subrayado dentro del texto-.*

De las enseñanzas del documento D2

Sobre el documento complementario la recurrente afirma que “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.”

*(...) 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. Es decir, el **D2** analiza la estabilidad de composiciones que comprenden como principio activo adalimumab, un anticuerpo completamente diferente del anticuerpo infliximab utilizado en la presente invención.*

*Adicionalmente, tal y como se demuestra en los ejemplos incluidos en la presente solicitud de patente, **ni el tampón citrato ni el tampón fosfato, utilizados en los ejemplos de D2 estabilizan una formulación que comprende infliximab**. En concreto, una formulación que comprende infiximab y tampón citrato (ver Ejemplo comparativo 3 de la presente invención) y una formulación que comprende infiximab y tampón fosfato (ver Ejemplo comparativo 8 de la presente invención) mostraron precipitación” -Resaltado y subrayado dentro del texto-.*

De las pruebas técnicas allegadas junto con en el escrito del recurso de reposición

La sociedad recurrente insiste en que “la estabilidad de una formulación difiere dependiendo del tipo de anticuerpo utilizado en la misma, aunque dicha formulación comprenda los mismos excipientes (...)”

Así, se prepararon por separado dos formulaciones, una primera formulación que comprende adalimumab y una segunda formulación que comprende infliximab, difiriendo ambas formulaciones exclusivamente en el anticuerpo anti-TNF α utilizado, ya que ambas formulaciones comprenden los mismos excipientes (...)

Ref. Expediente N° NC2018/0013689

Prueba de estabilidad en las formulaciones que comprenden adalimumab o infliximab

Ensayo	Anticuerpo	0 semana s	2 semana s	4 semana s	Variación
IEC-HPLC (% de pico ácido)	Infliximab	19,60	27,20	33,90	14,30
	Adalimumab	12,51	23,77	32,48	28,83

Por consiguiente, los **resultados mostrados en la Tabla anterior demuestran claramente que las formulaciones que tienen la misma composición de excipientes pueden tener propiedades completamente diferentes, por ejemplo, de estabilidad, 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 infliximab en lugar de adalimumab.**

De hecho, a la vista de lo anteriormente mencionado y expuesto, el experto en la materia conoce y acepta que una formulación que difiera exclusivamente en el principio activo puede presentar muy diferentes propiedades, por ejemplo, respecto a la estabilidad de la misma. Por lo tanto, dicho experto buscando solucionar el problema técnico planteado, conociendo las enseñanzas de **D1** y las grandes diferencias respecto a las propiedades de dicha formulación exclusivamente modificando el principio activo, **no** se vería incitado **ni** motivado de ninguna manera a buscar la solución al problema en **D2** porque dicho documento va dirigido a formulaciones que comprenden un principio activo completamente diferente al principio activo de la presente invención, adalidumab.”

(...) la formulación de la presente invención mostró propiedades superiores en cuanto a estabilidad durante el almacenamiento a largo plazo cuando contenía infliximab en lugar de adalimumab (...) incluso **a una alta concentración de anticuerpo (infiximab 220 mg/ml) y de tampón acetato (90 mM), la formulación líquida de infliximab 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 infliximab y tampón en una amplia gama de concentraciones.**

(...) presenta una **excelente estabilidad de almacenamiento, sin mostrar problemas de precipitación, viscosidad y gelatinización, gracias a la combinación de dichas características técnicas (i) a (v), que en ningún momento se divulgan, ni se enseñan, ni se sugiere en ninguno de los documentos del estado de la técnica citados, concretamente D1 y/o D2.**

En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico planteado en la presente invención de buscar **formulaciones farmacéuticas líquidas a base de infliximab que presenten una alta estabilidad de almacenamiento a largo plazo sin presentar problemas de precipitación, viscosidad o gelatinización, no tendría ninguna razón, ni ninguna expectativa de éxito para, partiendo de las enseñanzas de D1 de llegar a la formulación de la reivindicación 1. De**



Ref. Expediente N° NC2018/0013689

*la misma manera, dicha persona versada en la materia, enfrentada al problema técnico planteado en la presente invención, no buscaría en **D2** la solución a dicho problema técnico ya que **D2** va dirigido a formulaciones a base de adalimumab, anticuerpo completamente diferente de infliximab y que experto conoce que se comporta de manera completamente diferente del infliximab” -Resaltado y subrayado dentro del texto-.*

Análisis retrospectivo

*Por último, es probable la recurrente manifiesta que es probable que “el examinador haya llevado a cabo un análisis expost facto, conociendo ya el efecto técnico de la presente invención ha buscado un segundo documento (**D2**) que comprendiera dicho efecto técnico (incremento de estabilidad y ausencia de NaCl en las formulaciones), aunque el documento buscado, tal y como se ha expuesto anteriormente, es un documento que el experto en la materia no utilizaría para llegar a la presente invención, ya que va dirigido a formulaciones a base de adalimumab y no infliximab.*

*(...) la afirmación del Examinador de que las formulaciones que comprenden infliximab y el resto de excipientes a las concentraciones reivindicadas se derivan de manera obvia del estado del arte (**D1** y **D2**), y por tanto se considera que carecen de nivel inventivo, no es correcta tal y como se ha demostrado a lo largo del presente documento, y de hecho, el Solicitante respetuosamente considera y tiene la sensación de que se ha llevado a cabo un análisis expost facto para llegar a la solución planteada en la presente invención, pero dicho análisis no está permitido” -Resaltado y subrayado dentro del texto-.*

Que mediante escrito radicado bajo el N° NC2023/0010566 del 14 de agosto de 2023 fue presentada una solicitud de división de patente en relación con la solicitud de patente originaria N° NC2018/0013689.

Que mediante el Oficio N° 5227 de 13 de marzo de 2024 se comunica a LABORATORIOS LEGRAND S.A., que con el recurso interpuesto por CELLTRION INC., se presentaron pruebas que controvierten la patentabilidad de la invención, sin que se manifestara al respecto.

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”.

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.

Ref. Expediente N° NC2018/0013689

Antecedentes administrativos

El caso bajo revisión corresponde a una solicitud tramitada con el radicado bajo el N° NC2018/0013689 del 18 de diciembre del 2018, requerida en una oportunidad durante la segunda etapa de examen de patentabilidad, en virtud de las disposiciones normativas del artículo 45 de la Decisión 486, mediante el Oficio N° 206 del 05 de enero de 2023.

En el único requerimiento de fondo de la segunda etapa de examen, la Oficina elevó objeciones a la claridad de las reivindicaciones presentadas el 11 de agosto de 2021 bajo el número N° NC2021/0010525 -al hacer referencia al uso de la composición de infliximab, al reclamar un elemento de naturaleza mecánica por su contenido e incluir características esenciales de la composición en las reivindicaciones dependientes-. De igual forma, se objetó el cumplimiento de los requisitos de unidad de invención -al identificar al menos dos grupos de invenciones- y de nivel inventivo (respecto de la pareja documental conformada por las publicaciones internacionales WO2013164837 -D1- y WO2015151115 -D2-). En atención al Oficio 206 la solicitante el 03 de abril de 2023 presentó las reivindicaciones 1 a 15 que reemplazan las originalmente presentadas, sin embargo, la Oficina consideró que no se podían dar por superados los impedimentos para la concesión del derecho exclusivo y decidió declarar infundada la oposición y denegar la patente, al considerar que la materia no cumplió con el requisito de nivel inventivo.

Normativa aplicable

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”.

Modificaciones presentadas

El artículo 34 de la Decisión 486 establece 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”.

Ref. Expediente N° NC2018/0013689

En relación con el ámbito y alcance de la modificación, el Tribunal ha establecido lo siguiente: *“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 reivindicaciones puedan seguir siendo sustentadas racionalmente con fundamento en la descripción contenida en la solicitud inicial”.*

En el caso objeto de la presente revisión, la sociedad recurrente presenta en el memorial del recurso un nuevo capítulo reivindicatorio bajo el radicado N° NC2023/0010568 del 14 de agosto del 2023 con el fin de que sea considerado al decidir sobre la patentabilidad de la materia, esta Oficina considera lo siguiente:

Alcance de la modificación.

El nuevo pliego reivindicatorio allegado como complemento de información al escrito del recurso de reposición, reemplaza en su totalidad el evaluado durante la actuación administrativa y está conformado por un total de nueve reivindicaciones comprendidas en las categorías de producto, por lo que se ajusta a lo previsto en el artículo 14 de la Decisión 486 en cuanto tiene que ver con las categorías inventivas.

En cuanto a las modificaciones realizadas al nuevo capítulo, la Oficina encuentra que en la nueva reivindicación independiente de producto 1 se reclama:

“Una formulación farmacéutica líquida estable, que contiene:

(A) 10 a 200 mg/ml de infliximab;

(B) 0,02 a 0,1 % (p/v) de un tensioactivo que comprende polisorbato o poloxámero;

(C) 1 a 10 % (p/v) de 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) 1 a 50 mM de un tampón que comprende acetato o histidina, en donde la formulación está libre de NaCl, y tiene un pH de 4,0 a 5,5.”.

Y las reivindicaciones dependientes 2 a 7 corresponden a modalidades particulares de la composición reclamada en la reivindicación independiente 1.

Por otra parte, las reivindicaciones 8 y 9 reclaman productos relacionados con una jeringa y un auto-inyector, caracterizados porque que contienen la composición de la reivindicación (1).

Del sustento descriptivo de la composición ahora reclamada.

Ahora bien, sobre el sustento descriptivo del producto ahora reclamado esta instancia concluye que modificación propuesta corresponde a una limitación de la materia previamente reclamada -radicado N° NC2021/0010525 del 11 de agosto del 2021- puesto que incluye la concentración del anticuerpo infliximab, define los excipientes (polisorbato o poloxámero; sorbitol, manitol, trehalosa, sacarosa o mezclas de los mismos; y acetato o histidina) y las proporciones de los mismos. De donde se advierte que el alcance de la materia ahora reclamada corresponde a una razonable generalización de esta

Resolución N° 43365

Ref. Expediente N° NC2018/0013689

divulgación, específicamente de los Ejemplos 1, 2 y 3. Por lo que se acepta la modificación allegada con el escrito del recurso, teniendo en cuenta 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 modificaciones voluntarias (Número de recibo: 200839 del 11 de agosto de 2023).

De los argumentos presentados en la Resolución N°35943

Sobre este particular, contrario a lo afirmado en la Resolución N° 35943 del 29 de junio de 2023, en el caso de la materia caracterizada en el pliego reivindicatorio allegado el 03 de abril de 2023 en respuesta al requerimiento de fondo N° 206 del 05 de enero de 2023 en el cual se conservan las cláusulas relativas a la jeringa precargada llena con la formulación farmacéutica y al autoinyector, esta Oficina advierte que persisten las objeciones elevadas originalmente frente a la unidad de invención, sustentadas en el Oficio referido. Las mencionadas reivindicaciones no cumplen con el requisito de unidad de invención debido a que no comparten los elementos técnicos particulares que los caracterizan.

Ahora bien, bajo la modificación allegada en la etapa de recurso se mantiene la referencia a estas reivindicaciones, las cuales, se reitera que no cumplen con el requisito de unidad de invención debido a que se trata de 3 grupos inventivos diferentes no relacionados entre sí, como se advierte a continuación:

Grupo inventivo 1: Una formulación farmacéutica líquida estable que comprende infliximab (Reivindicaciones 1 a 7).

Grupo inventivo 2: Una jeringa precargada llena con la formulación farmacéutica líquida estable de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 (Reivindicación 8).

Grupo inventivo 3: Un auto-inyector que incluye en el mismo una jeringa precargada llena con la formulación farmacéutica líquida estable de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7. (Reivindicación 9).

Esta Oficina pone de presente que las características técnicas estructurales de una **composición farmacéutica** son: los componentes y sus proporciones, **en tanto que para los dispositivos médicos reclamados en las reivindicaciones 8 y 9** (jeringa y auto-inyector), las características corresponden al material, el volumen, la forma y la configuración, por su parte, en el caso del auto-inyector, al mecanismo de fijación de dosis o dosificador, contenedor, vástago, émbolo, muelle, soporte de aguja, aguja, protector, entre otras. Por lo que como se indicó antes, se trata de invenciones no relacionadas entre sí, que además pertenecen a campos de la técnica totalmente diferentes.

De lo anteriormente expuesto se concluye que se trata de un requisito que no se puede entender superado, en el caso de los pliegos reivindicatorios evaluados por esta Oficina, por lo que en virtud de la facultad prevista en el artículo 80 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso administrativo, esta instancia verificó tanto los antecedentes como las objeciones elevadas durante todo el procedimiento de examen

Resolución N° 43365

Ref. Expediente N° NC2018/0013689

para llegar a la conclusión de que no se puede dar por superado el requisito de unidad de invención previsto en el artículo 25 de la Decisión 486.

Del resultado del análisis de Nivel Inventivo

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. En el presente caso se advierte que el estado de la técnica puesto en consideración para apreciar el nivel inventivo no divulga un objeto concebido en el mismo campo técnico o está dirigido a alcanzar el mismo objetivo de la invención reivindicada, por lo tanto no es posible derivar sus características esenciales cumpliendo así con lo establecido en el mencionado artículo.

Verificado el análisis de nivel inventivo presentado en la Resolución impugnada se observa que los documentos citados: WO2013164837 -D1- y WO2015151115 -D2-, pertenecen al campo técnico de la invención y fueron publicados con anticipación a la fecha de prioridad reivindicada del 30 de junio de 2016.

- Estado de la técnica más cercano a la invención

El documento D1 revela de manera idéntica a lo revelado en la solicitud una serie de formulaciones líquidas anticuerpo que se unen al factor de necrosis tumoral –adalimumab o infliximab (reivindicación 3)-, pero ejemplificadas por composiciones en donde el principio activo es adalimumab y el vehículo farmacéutico está conformado por arginina (0.5 al 10%), sorbitol (1 al 10%), succinato (5 a 50 mM), **cloruro de sodio** y polisorbato 80, así:

Example 12

Formulation composition	
Active Ingredient	
Adalimumab	50 mg/mL
Inactive Ingredients	
Sodium succinate	20 mM
Sodium chloride	110 mM
Sorbitol	10 mg/mL
Arginine	5 mg/mL
Polysorbate 80	0.1 mg/mL

Example 13

Formulation composition	
Active Ingredient	
Adalimumab	50 mg/mL
Inactive Ingredients	
Sodium succinate	10 mM
Sodium chloride	100 mM
Sorbitol	10 mg/mL
Arginine	5 mg/mL
Polysorbate 80	0.1 mg/mL

De igual forma, el antecedente revela que en las formulaciones líquidas de la solicitud se emplean como agentes isotónicos cloruro de sodio o cloruro de potasio (Pág. 11, Col 6).

- Diferencia entre la invención y el documento más cercano

Tal y como se indica en el acto administrativo impugnado la única diferencia técnica cierta corresponde a la limitación negativa definida en la reivindicación independiente (1) referida según la cual composiciones de la solicitud no presentan cloruro de sodio.

- Efecto técnico asociado a la diferencia

En este punto, es oportuno señalar que de acuerdo con el capítulo descriptivo de la solicitud la presencia de cloruro de sodio, fosfato de sodio o citrato de sodio (Ejemplos 1 a 3 y ejemplos comparativos 3 y 6) para las composiciones de altas concentraciones del



Ref. Expediente N° NC2018/0013689

anticuerpo infliximab (100 y 200mg/ml) y polisorbato 80 (0,05 %) aumenta la precipitación, gelatinización y presencia de partículas subdivisibles en las formulaciones manteniendo la afinidad de unión a TNF- α (Descripción, tabla 1, Ejemplos Comparativos 1, 2, 4, 5 y 7 y pruebas suplementarias en el recurso de reposición). Sin embargo, a la luz de las nuevas pruebas aportadas en el recurso de reposición esta instancia encuentra que no es posible atribuir un efecto técnico comprobado a la materia revelada en la solicitud.

Lo anterior, debido a que en la descripción inicial se establece que el anticuerpo (A) de las composiciones de la solicitud en estudio es: **infiximab, adalimumab, certolizumab pegol, golimumab, o una mezcla de los mismos** (Pág. 3 y 4) -por lo que el efecto descrito en la solicitud era extrapolable a los restantes anticuerpos divulgados-, sin embargo, las pruebas técnicas allegadas en el escrito del recurso de reposición demuestran la variabilidad positiva en la estabilidad de las composiciones que comprenden **infiximab** respecto de aquellas que comprenden **adalimumab** (Ver Prueba de estabilidad en las formulaciones que comprenden adalimumab o infliximab), y ello contrario a lo pretendido por la sociedad recurrente no constituye una evidencia técnica de un efecto sorprendente asociable a la selección del anticuerpo infliximab sino que corresponde una prueba incontrovertible que el alcance de la materia inicialmente reclamada incluía modalidades no funcionales o que al menos algunas de estas composiciones no presentaban el efecto técnico reclamado, específicamente aquellas relacionadas con adalimumab. En este orden de ideas esta instancia encuentra improcedente reconocer un efecto técnico inesperado para las composiciones ahora reclamadas que comprenden infliximab.

- **Problema técnico objetivo**

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se debe reformular así: ¿Cómo obtener composiciones de anticuerpos que se unan a TNF α alternativas a las reveladas en el documento D1?

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

Ahora bien, el antecedente D2 revela formulaciones líquidas acuosas de adalimumab caracterizadas porque comprende un estabilizador de acetato, arginina o glicina, un azúcar y polisorbato 80 -de manera similar al documento D1-, así:

Resolución N° 43365

Ref. Expediente N° NC2018/0013689

Table 1: Formulation composition

Components	Ingredient	Formulation 1	Formulation 2	Formulation 3	Reference formulation (Generic DP)
Active Protein	Adalimumab DS	50 mg/ mL	50 mg/ mL	50 mg/ mL	50 mg/ mL
Buffer	Glycine	15 mM	--	--	--
	Acetate	--	10 mM	--	--
	Arginine	--	--	15 mM	--
	Phosphate	--	--	--	14.1 mM
	Citrate	--	--	--	7.21 mM
Stabilizer and Isotonicity modifier	Sucrose	9.5 %	9.5 %	9.5 %	--
	Mannitol	--	--	--	1.2%
	Sodium Chloride	--	--	--	0.62%
Nonionic surfactant	Polysorbate 80	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%
Vehicle	Water for injection	Qs to 1 mL	Qs to 1 mL	Qs to 1 mL	Qs to 1 mL

Las cuales están caracterizadas porque además no presentan como agente estabilizante o isotonificante **cloruro de sodio** sino un azúcar o poliol ejemplificado por sacarosa (formulaciones 1 a 3) y esta diferencia permite obtener composiciones con un mayor contenido de monómeros y simultáneamente una menor generación de productos de degradación (L.M.W y H.M.W) que aquellas formulaciones que presentan cloruro de sodio (Ver tabla 5, formulación de referencia) preservando su potencia biológica, de la siguiente manera:

TABLE 5									
SEC data of Formulation 1, 2 & 3 (FIG. - 2)									
Buffers	% Monomer			% L.M.W			% H.M.W		
	0 D	7 D	14 D	0 D	7 D	14 D	0 D	7 D	14 D
Formulation 1	99.5	96.1	97.6	0.0	0.4	2.1	1.2	1.3	1.4
Formulation 2	99.6	99.0	95.2	0.0	0.4	2.2	1.3	1.6	1.8
Formulation 3	99.6	97.3	97.2	0.0	0.3	2.0	1.3	1.5	1.5
Generic DP	98.3	95.9	94.8	0.1	2.4	3.4	1.6	1.6	1.9

[0062] Observation: Formulation 1, 2 and 3 all shows less HMW and LMW compared to the reference formulation (Generic DP). Results are shown in FIG. 2.

TABLE 6		
% Potency data of Formulation 1, 2 & 3		
Buffers	% Potency Time point	
	0 D	14 D
Formulation 1	94	103
Formulation 2	103	104
Formulation 3	114	101
Generic DP	113	110

[0064] Observation: There is no change in potency at 40° C. after 14 days as compared to initial in all Formulation.

Por lo anterior, contrario a lo argumentado por la recurrente **sí** existe motivación específica para reemplazar el cloruro de sodio por otro agente isotonizante como un poliol o un azúcar o incluso excluirlo en la composiciones de anticuerpos anti-TNF-α como infliximab, adalimumab, certolizumab pegol, golimumab, o una mezcla de los mismos, con la razonable expectativa de obtener composiciones más estables, tal y como lo revela el documento D2 y de la misma manera que lo efectuó el solicitante. Por lo que la materia reclamada resulta obvia a partir de las enseñanzas en conjunto de las anterioridades D1 y D2.

Del análisis retrospectivo

Contrario a lo argumentado por la sociedad recurrente la totalidad de las características técnicas de la materia ahora reclamada se derivan de manera obvia y evidente a partir de las enseñanzas que en conjunto divulgan los documentos D1 y D2, puesto que ambas anterioridades revelan composiciones de anticuerpos anti-TNF-α -ejemplificadas por adalimumab- en un vehículo farmacéutico conformado por histidina, glicina y sacarosa, y



Resolución N° 43365

Ref. Expediente N° NC2018/0013689

además, el documento D2 revela que el reemplazo del agente isotonzante de cloruro de sodio por sacarosa mejora la estabilidad de las composiciones, es decir, las enseñanzas del estado de la técnica orientan a la persona de nivel medio versada en la materia sobre la mejor manera de formular el principio activo bajo una selección de excipientes que permiten alcanzar el efecto técnico, debido al cambio en el agente isotonzante.

De la solicitud divisional

En cuanto a la solicitud de divisional allegada N° NC2023/0010566 es del caso señalar que el marco normativo aplicable al caso en concreto corresponde al previsto en el artículo 36 de la Decisión 486 y a las reglas para su presentación establecidas en el Capítulo 1 del Título X de la Circular Única.

Con fundamento en las anteriores consideraciones,

RESUELVE

ARTÍCULO 1: Confirmar la Resolución N° 35943 de 29 de junio de 2023, de acuerdo con las razones anteriormente expuestas.

ARTÍCULO 2: Notificar el contenido de la presente Resolución a CELLTRION INC., en calidad de solicitante y a LABORATORIOS LEGRAND S.A, en calidad de opositor, advirtiéndoles que contra ella no procede recurso alguno.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los 31 de julio de 2024

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



Firmado digitalmente
por: CIELO ELAINNE
RUSINQUE URREGO
Fecha: 2024.07.31
23:01:11 COT
Razón: Validez
jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.



**Superintendencia de
Industria y Comercio**

Resolución N° 43365

Ref. Expediente N° NC2018/0013689

